

Aus dem
CharitéCentrum 8 für Chirurgische Medizin
Chirurgische Klinik
Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum
Direktor: Professor Dr. med. Johann Pratschke

Habilitationsschrift

Stellenwert der Sleeve-Gastrektomie in der Therapie der morbidem Adipositas

—

Früh- und Langzeitresultate sowie Prophylaxe und Managementkonzepte typischer Komplikationen

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach

Chirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Dino Kröll

geboren in Geldern

Eingereicht: Mai 2020

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Frau Prof. Dr. med. Christiane Bruns, Köln

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Tobias Keck, Lübeck

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. EINLEITUNG	6
1.1 Adipositas in der Gesellschaft und ihre Folgen	6
1.2 Adipositas und die Therapieoptionen	7
1.2.1 Konservative Therapie	7
1.2.2 Chirurgische Therapie	8
1.3 Wirkmechanismen und Veränderungen der bariatrisch-metabolischen Chirurgie	8
1.4 Auswirkungen der bariatrischen Chirurgie auf metabolische Komorbiditäten	9
1.5 Operationsverfahren	10
1.6 Kurz- und Langzeitresultate der Sleeve-Gastrektomie	14
1.6.1 Stufenkonzepte	14
1.6.2 Gewichtsverlauf	15
1.6.3 Komorbiditäten	15
1.7 Komplikationen	15
1.7.1 Frühkomplikationen (<30 Tage postoperativ)	16
1.7.1.1 Klammernahtinsuffizienzen und Strikturen	16
1.7.1.2 Blutungen	17
1.7.1.3 Venöse Thromboembolien	17
1.7.2 Langzeitkomplikationen	18
1.7.2.1 Gastroösophagealer Reflux	18
1.7.2.2 Re-Operationen	19
1.7.2.3 Nutritive Mängel	19
1.8 Zielsetzung	20
2. EIGENE ARBEITEN	21
2.1. Analyse des kurzzeitigen Outcomes nach laparoskopischer Sleeve-Gastrektomie bei morbid adipösen Patienten mit hohem perioperativen Risiko	21
2.2. Analyse des C-reaktiven Proteins am ersten postoperativen Tag nach bariatrischer Chirurgie als Prädiktor für frühe postoperative infektiöse Komplikationen	28
2.3. Analyse des pharmakologischen Profils von Rivaroxaban bei adipösen Patienten vor und nach der Adipositaschirurgie	36
2.4. Effekte der beiden operativen Verfahren SG und RYGB bezüglich des Gewichtsverlustes, adipositasassoziierten Begleiterkrankungen, Lebensqualität und Morbidität/Mortalität bei morbid adipösen Patienten im Langzeit-Follow-up	47

2.5. De-novo-gastroösophagealer Reflux nach Sleeve-Gastrektomie: die Rolle des asymptomatischen präoperativen Refluxes	59
2.6. Effekte eines Konversionsmagenbypasses nach einer Sleeve-Gastrektomie in Bezug auf Veränderungen des Gewichtes und adipositasassoziierten Komorbiditäten nach einem mittelfristigen postoperativen Beobachtungszeitraum von drei Jahren	65
3. DISKUSSION	73
3.1 Generelle Aspekte	73
3.2 Früheffekte	73
3.2.1 Effekte perioperativ bei Hochrisikopatienten	73
3.2.2 Frühkomplikation intraabdominelle Infektionen	75
3.2.3 Venöse Thromboembolie.....	76
3.3 Langzeiteffekte.....	78
3.3.1 Gewichtsverlauf und Komorbiditäten.....	78
3.3.2 Reflux	80
3.3.3 Re-Operation	81
4. ZUSAMMENFASSUNG	83
5. LISTE DER AUSGEWÄHLTEN ORIGINALARBEITEN	85
6. LITERATURANGABEN	86
7. DANKSAGUNG	97
8. ERKLÄRUNG	98

Abkürzungsverzeichnis

ACG	American College of Gastroenterology
AGB	Adjustierbares Magenband (Adjustable Gastric Banding)
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASMBS	American Society for Metabolic and Bariatric Surgery
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body-Mass-Index
BOLD	Bariatric Outcomes Longitudinal Database
BPD-DS	Biliopankreatische Diversion mit Duodenalswitch
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
DOAC	Direkte orale Antikoagulantien (Direct Oral Anticoagulants)
EBMIL	Excess BMI Loss
EF	Ejektionsfraktion
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ERCP	Endoskopisch Retrograde Cholangio-Pankreatikografie
EWL	Excess Weight Loss
GERD	Gastroösophageale Refluxerkrankung
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA1c	Hämoglobin A1c
IAI	Intraabdominelle Infektionen
IFSO	International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
LA	Los Angeles Klassifikation
LMWH	Niedermolekulare Heparine (Low Molecular Weight Heparins)
MBSC	Michigan Bariatric Surgery Collaborative
OAGB	Ein-Anastomosen Magen-Bypass (One-Anastomosis Gastric Bypass)
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
OS-MRS	Obesity Surgery Mortality Risk Score
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik

POD	Postoperativer Tag
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PYY	Peptid Tyrosin Tyrosin
RCT	Randomisiert kontrollierte Studien
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
RYGB	Roux-en-Y Magenbypass
pRYGB	Primärer Roux-en-Y Magenbypass
rRYGB	Revisions-Roux-en-Y Magenbypass
SADI-S	Ein-Anastomosen-Duodenal-Switch mit Sleeve-Gastrektomie (Single Anastomosis Duodeno-Ileal Bypass mit Sleeve-Gastrektomie)
SLEEVEPASS	Sleeve vs Bypass Study
SM-BOSS	Swiss Multicenter Bypass or Sleeve Study
SG	Schlauchmagen (Sleeve-Gastrektomie)
STAMPEDE	Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently
T _{max}	Zeitpunkt der maximalen Konzentration
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	World Health Organization

1. EINLEITUNG

Die vorliegende Habilitationsschrift thematisiert den Stellenwert der Sleeve-Gastrektomie (SG) im Hinblick auf ihre Wirksamkeit im Kurz- und Langzeitverlauf. Hierbei werden typische verfahrensspezifische Komplikationen und neuartige Lösungsansätze betrachtet.

Das Thema erfreut sich gegenwärtig großer Popularität, denn die SG ist das weltweit am häufigsten durchgeführte bariatrische Verfahren. Im Gegensatz zum Roux-en-Y Magenbypass (RYGB) liegen jedoch nur wenige Resultate zur anhaltenden Wirksamkeit im längeren Beobachtungszeitraum vor. Ob die SG auch in Zukunft diesen Platz halten kann und als eigenständiges Verfahren Bestand haben wird, wird zurzeit intensiv diskutiert, denn die SG ist möglicherweise mit einer erhöhten Rate an Revisionseingriffen assoziiert, einerseits aufgrund eines gehäuften Auftretens einer gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD), andererseits aufgrund einer erneuten Gewichtszunahme im postoperativen Verlauf.

Hierzu soll im ersten Teil zunächst eine allgemeine Einleitung zum Thema Adipositas und ihrer Folgen sowie ihrer Behandlungsmöglichkeiten mit dem Schwerpunkt operationsspezifische Effekte der Sleeve-Gastrektomie erfolgen.

Darauf aufbauend werden im Kontext des therapeutischen Nutzens ebenfalls die häufigsten Komplikationen nach einer SG dargestellt. Die Auflistung der Zielsetzung dieser Schrift rundet die Einleitung ab.

Eine Auswahl eigener Publikationen zum Habilitationsthema wird im zweiten Kapitel aufgeführt. Es erfolgt eine Analyse dieser Publikationen im Kontext der aktuellen Studienlage im Folgekapitel „Diskussion“.

Im Fokus des vierten Kapitels stehen die Zusammenfassung der Resultate der einzelnen Publikationen und die postulierten Empfehlungen mit einem kurzen Ausblick auf zukünftige Forschungsschwerpunkte.

1.1 Adipositas in der Gesellschaft und ihre Folgen

Adipositas wurde durch die World Health Organization (WHO) im Jahre 1997 als chronische Ernährungs- und Stoffwechselerkrankung anerkannt. Die Zahl der Menschen mit Adipositas wächst seit Jahren dramatisch und hat epidemische Ausmaße erreicht [1].

Im Jahre 2017 waren 62 % der erwachsenen Männer und 43 % der Frauen nach Angaben des deutschen Statistischen Bundesamtes übergewichtig ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Jeder sechste war dabei bereits adipös ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Übergewicht und Adipositas haben sich zu einem zentralen Problem des öffentlichen Gesundheitswesens und seiner Politik entwickelt, sie beeinträchtigen die Lebensqualität und erhöhen die Gesundheitskosten sowie das Krankheitsrisiko in vielen Ländern der Welt. Das Krankheitsrisiko von Übergewicht und Adipositas ist dabei mit chronischen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM), Osteoarthritis, Depressionen, kardiovaskulären Erkrankungen und einem erhöhtem Krebsrisiko assoziiert [2, 3].

Darauf aufbauend wurde festgestellt, dass das adipositasassoziierte Mortalitätsrisiko erhöht und die Lebensqualität eingeschränkt ist [4, 5].

Beispielsweise hat ein weißer amerikanischer Patient mit einem Body-Mass-Index (BMI) $>45 \text{ kg/m}^2$ eine um 13 Jahre verkürzte Lebenserwartung im Vergleich zu einer normalgewichtigen Person mit einem BMI von 24 kg/m^2 . Für Frauen ist in diesem Beispiel mit einer verkürzten Lebenserwartung von acht Jahren zu rechnen [6].

1.2 Adipositas und die Therapieoptionen

Die Prävention stellt die beste Option zur Bekämpfung der Adipositas in Zukunft dar. Die aktuelle Herausforderung liegt allerdings darin, die Prognose der Patienten zu verbessern, die bereits übergewichtig oder adipös sind.

Für Patienten mit Übergewicht und Adipositas stehen zur Gewichtsreduktion verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung [7]:

1.2.1 Konservative Therapie

Konservative Therapiemaßnahmen umfassen Ernährungs-, Bewegungs-, Verhaltens- und medikamentöse Therapien, die im Idealfall in Kombination durchgeführt werden [8]. Trotz wachsender Kenntnis über physiologische Wirkmechanismen der metabolischen Stoffwechselaktivität ist die Auswahl an konservativen, Erfolg versprechenden Therapiekonzepten bei stark übergewichtigen Patienten noch immer begrenzt.

Die aktuell verwendeten medikamentösen Behandlungen (zum Beispiel GLP-1-Rezeptor-Agonisten, Kombination aus Naltrexon und Bupropion) führen zwar zu einer moderaten Gewichtsreduktion, bedürfen jedoch langfristiger Therapien, die mit einem doch beträchtlichen Nebenwirkungsprofil assoziiert sind [8].

Konservative Maßnahmen, die unter anderem mit diätetischen Ernährungsumstellungen und Steigerung der körperlichen Aktivität verbunden sind, können allerdings nur eine temporäre Gewichtsreduktion oder eine Stabilisierung des reduzierten Körpergewichtes sowie eine Remission von Folgeerkrankungen erzielen und sind längerfristig meist unzureichend und enttäuschend.

Nach konservativ strukturierten Gewichtsverlustprogrammen konnte Anderson et al. in einer Metaanalyse (29 Publikationen) einen mittleren Gewichtsverlust von 3 kg innerhalb von vier bis fünf Jahren ermitteln [9]. In einer groß und über einen langen Zeitraum angelegten amerikanisch randomisierten kontrollierten Lebensstilinterventionsstudie (Look AHEAD, Action for Health in Diabetes) konnten adipöse Patienten mit Diabetes mellitus in der Gruppe mit einer intensivierten Lebensstilintervention zwar eine Gewichtsreduktion und eine Verbesserung der körperlichen Fitness erzielen, nach fast 10 Jahren bestand jedoch nur noch ein Gewichtsunterschied von 2,5 % zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Die erhoffte Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität als primäre Endpunkte der Studie konnte durch die intensiven Lebensstilinterventionsmaßnahmen hingegen nicht erreicht werden [10].

1.2.2 Chirurgische Therapie

Angeichts dieser ernüchternden Resultate liegen chirurgische Therapiemaßnahmen zunehmend im Trend. Die bariatrischen Therapieverfahren wurden im Laufe der Zeit kontinuierlich weiterentwickelt und unter Berücksichtigung der Langzeitresultate optimiert.

Die verschiedenen Therapieverfahren unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich ihrer Wirksamkeit, sondern auch bezüglich ihrer negativen Effekte wie Komplikationen oder Nebenwirkungen. An dieser Stelle ist auf die S3-Leitlinie „Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen“ zu verweisen, die sich folgendermaßen äußert: „Die Verfahrenswahl soll individuell den medizinischen, psychosozialen und allgemeinen Lebensumständen des Patienten angepasst werden“ [11]. Die American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) formulierte Ähnliches [12].

Insgesamt zeigt sich die Chirurgie der Adipositas als wesentlich effektiver im Vergleich zu konservativen Basismaßnahmen und endoskopischen bariatrischen Techniken [13-15] und ist zurzeit das Behandlungsinstrument der Wahl, bei der bei einem Großteil der Patienten mit morbidem Adipositas ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ mit adipositasassoziierten Folgekrankheiten) das angestrebte entsprechende Therapieziel nachhaltig erreicht werden kann [4].

Ziel ist dabei, einen klinisch relevanten Gewichtsverlust zu verwirklichen, um eine Verbesserung von Lebensqualität und Funktionalität sowie das Abwenden von Folgekrankheiten erreichen zu können [16-19].

1.3 Wirkmechanismen und Veränderungen der bariatrisch-metabolischen Chirurgie

Wie initial vermutet, ist mittlerweile belegt, dass die Wirkung der bariatrischen und metabolischen operativen Eingriffe hinsichtlich Gewichtsreduktion und Verbesserung der assoziierten Begleiterkrankungen nicht allein auf die Restriktion (Verkleinerung des Magens) und Malabsorption (Umgehung des Duodenums) zurückzuführen ist. Wissenschaftliche Grundlagenforschungen stellten fest, dass hormonelle Veränderungen (unter anderem Ghrelin, Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), Peptid TyrosinTyrosin (PYY)) [20, 21] zusätzlich zu günstigen metabolischen Effekten mit positiven Einflüssen auf den Gesamtmetabolismus, insbesondere den Glucose- und Fettstoffwechsel, führen und diese unabhängig vom Gewichtsverlust Wirkung zeigen [22-24]. Die metabolische und die hormonelle Adaptation nach den beiden operativen Verfahren SG und RYGB differieren bei den Ghrelinspiegeln, sind aber ansonsten vergleichbar [25]. Durch die schnellere Exposition unverdauter Nahrung im Dünndarm und die reduzierte Magensäure scheint es zu morphologischen und funktionellen Änderungen des Darmes mit tiefen Änderungen des Mikrobioms [23, 26], des Gallensäurenstoffwechsels [27, 28] und der enteroneuronalen Signale [29, 30] bei beiden operativen Methoden zu kommen. Die genauen, teils sehr komplexen Mechanismen hierzu sind allerdings noch nicht im Detail geklärt. Inwieweit in diesem Zusammenhang die Sleeve-Gastrektomie oder der Roux-en-Y-Magenbypass zu einem veränderten Wirkeffekt von oral eingenommenen Medikamenten führt, ist bislang nur wenig erforscht und sollte mittels pharmakokinetischen (PK) und pharmakodynamischen (PD) Studien im Rahmen der Kurz- und Langzeitnachsorge nach signifikanter Gewichtsreduktion untersucht werden [31].

1.4 Auswirkungen der bariatrischen Chirurgie auf metabolische Komorbiditäten

In der viszeralen Chirurgie haben in den letzten Jahren wenige Bereiche eine derart interessante Entwicklung erfahren wie das bisher überwiegend noch als „bariatrische Chirurgie“ bezeichnete Segment.

Insbesondere durch die Adipositaschirurgie liegen neuere medizinische Erkenntnisse zur Physiologie und Pathogenese von chronischen progredienten Komorbiditäten wie dem T2DM vor [26, 32]. Der Terminus „metabolische Chirurgie“, der sich aus der bariatrischen Chirurgie entwickelt hat, wird in diesem Zusammenhang zunehmend verwendet [33].

Wesentlich ist dabei die Verbesserung des T2DM, unabhängig vom BMI des Patienten. Die metabolische Chirurgie führt zu einer besseren glykämischen Stoffwechselkontrolle als traditionell-medikamentöse Therapiemaßnahmen und soll bei der Prävention von mikro- und makrovaskulären T2DM-assoziierten Komplikationen im Mittelpunkt stehen.

Schließlich geht es darum, Endorganschäden der chronischen Erkrankung T2DM (Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie, kardiovaskuläre(s) Morbidität/Risiko) zu vermeiden oder zumindest relevant vorzubeugen [34, 35]. Mit Verbesserung der kardiovaskulären Risikofaktoren für einen Schlaganfall oder einen Myokardinfarkt kommt es des Weiteren zu einer Verlängerung der Lebenserwartung und Steigerung der Lebensqualität [4, 36, 37].

Die Empfehlungen der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (American Diabetes Association) aus dem Jahre 2017 berücksichtigen diesen Aspekt. Beispielsweise wird ein operatives Verfahren bei morbidem Adipositas mit einem T2DM bei einem BMI $>40 \text{ kg/m}^2$ oder einem BMI von 35 bis 40 kg/m^2 und einer schlecht eingestellten diabetogenen Stoffwechsellage empfohlen [3].

In prospektiven Arbeiten konnte der antidiabetische Effekt der metabolischen Chirurgie bis hin zur Komplettremission eines manifesten T2DM bei über 40 % der Patienten gezeigt werden, sodass in der aktuell gültigen Leitlinie der International Diabetes Federation sogar eine metabolische Operation bereits ab einem BMI von 30 kg/m^2 empfohlen wird [38].

Trotz sehr guter Effekte auf die Blutzuckerkontrollen nach einer metabolischen Operation muss darauf hingewiesen werden, dass eine komplette Remission (abhängig von der Definition) des T2DM im Langzeitverlauf (nach mehr als 3 Jahren) nicht bei allen Patienten beibehalten werden kann und ein Wiederauftreten eines T2DM möglich ist [39-41].

1.5 Operationsverfahren

Parallel zur weltweiten Verdoppelung der übergewichtigen und adipösen Population seit den 1980er-Jahren und einer Vervierfachung der Patientenzahlen mit einem T2DM zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Zahl durchgeführter bariatrischer Operationen.

Konkret ausgedrückt: Im Jahr 2016 wurden weltweit 685.874 adipositaschirurgische Operationen durchgeführt [42] (Abbildung 1, Seite 10). Im Jahre 2016 waren ca. 15 % der Bevölkerung der Vereinigten Staaten von Amerika morbid adipös; von diesen unterzogen sich nur 0,5 % einer bariatrischen Operation [43].

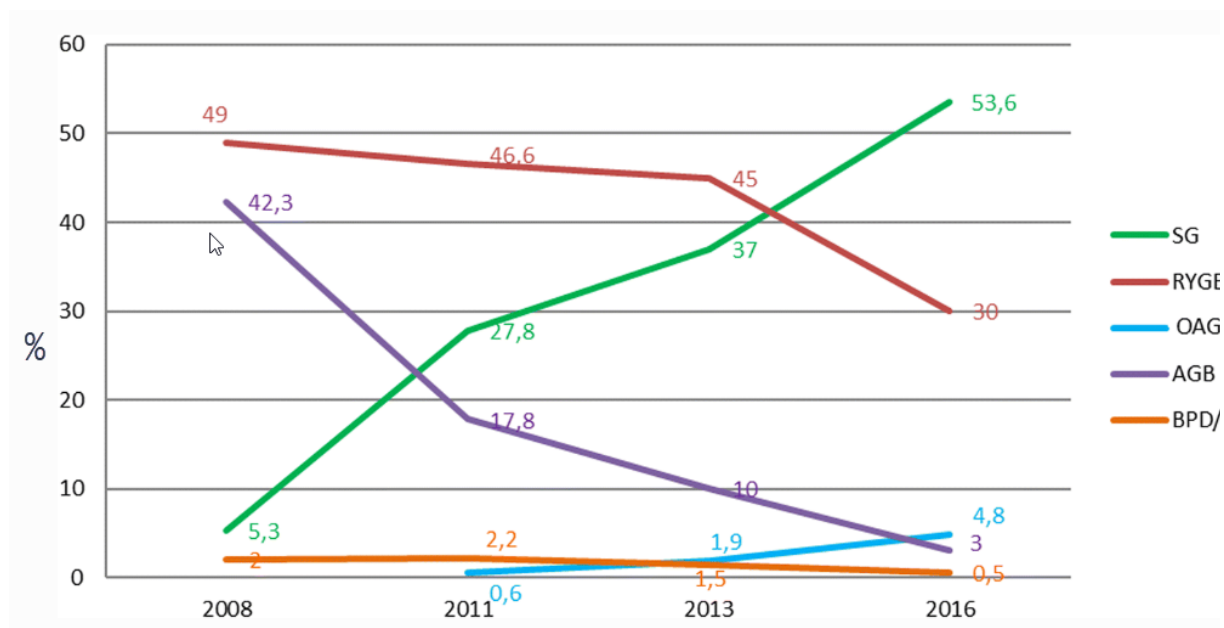


Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der jährlich durchgeführten verschiedenen primären bariatrisch-metabolischen Eingriffe

Quelle: Angrisani, L. et al., Obes Surg 2018;28,3783-3794 [42] (Abbildung mit Genehmigung des Verlages)

Seit den 1990er-Jahren kommen vorwiegend minimalinvasive Techniken zur Anwendung, die insgesamt zu kürzeren Operationszeiten und geringeren postoperativen Komplikationsraten führen. Im Jahr 1993 wurde das erste Magenband [44], einige Jahre später der erste laparoskopische Roux-en-Y Magenbypass durchgeführt [45, 46] (Abbildung 2, Seite 11).

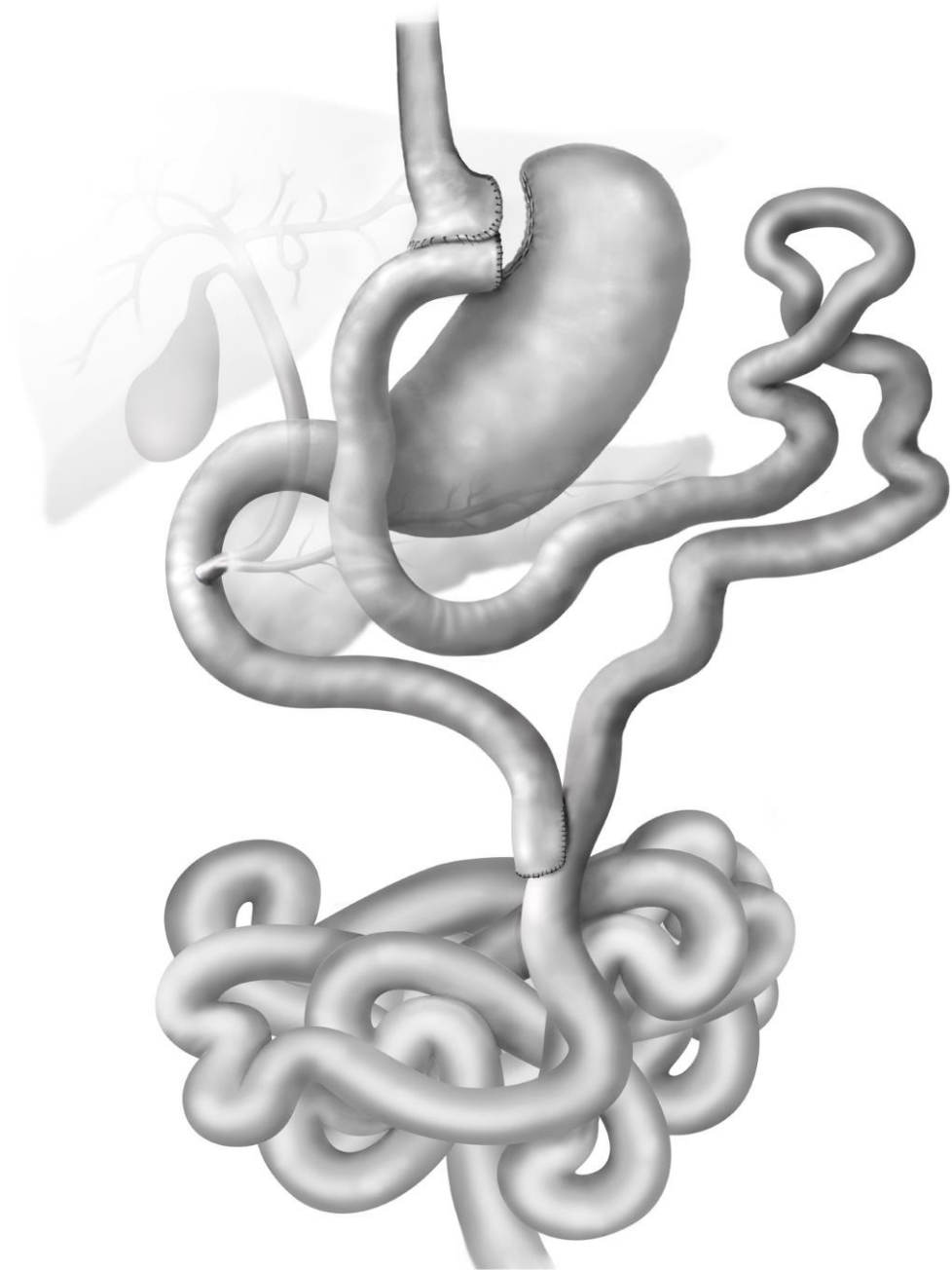


Abbildung 2: Anatomische Illustration des Roux-en-Y Magenbypasses

Quelle: Bildmaterial D. Kröll

Zurzeit kommen vor allem der RYGB, die Sleeve-Gastrektomie, das Magenband, der Omega-Loop-Magenbypass und die biliopankreatische Diversion mit Duodenalswitch (BPD-DS) zur Anwendung.

Der BPD-DS ist dabei der effektivste Eingriff [47-49]. Schwerwiegende malabsorptive Mangelzustände verbunden mit einer lebenslangen Nachkontrolle haben die Verbreitung dieses Verfahrens allerdings beschränkt [50, 51].

Das einst so erfolgreich und häufig durchgeführte Magenband wird aufgrund der unbefriedigenden Langzeitresultate weltweit heutzutage nur noch seltener verwendet [52, 53]. Kliniken in Australien und in Teilen der Vereinigten Staaten von Amerika haben gute Resultate erzielen können, doch Krankenhäuser in anderen Teilen der Welt präsentierten entmutigende Ergebnisse, wobei sogar mehr als die Hälfte der Magenbänder nach 15 Jahren wieder entfernt werden musste [54].

Beim RYGB wird der proximale Magenanteil auf eine kleine Magentasche reduziert und die Passage durch eine Rekonstruktion nach Roux so umgewandelt, dass Nahrung und Verdauungssäfte erst im mittleren Dünndarm vermengt werden und das Duodenum und der proximale Dünndarm von der Nahrungspassage ausgeschlossen sind.

Der RYGB führt im Vergleich zu einer SG nach einem kurzen bis mittelfristigen Beobachtungszeitraum zu einem etwas effizienteren Gewichtsverlust (RYGB: 70 bis 80% EWL, SG: 60 bis 65 % EWL. [55]. Daten zum Langzeitverlauf, auch im direkten Vergleich, fehlen aber. Obwohl beide Methoden vielversprechende Resultate bei der Verbesserung der Begleiterkrankungen aufweisen, erzielt der RYGB bessere Effekte auf die Remission des T2DM und der Hyperlipidämie [56, 57].

Die Sleeve-Gastrektomie hat selbst in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA), dem Ursprungsland des Magenbypasses, den Magenbypass von der Spitze der operativen Eingriffe verdrängt und wird in 60 % aller registrierten Fälle am häufigsten durchgeführt [42, 58].

Bei der SG wird ein Großteil des Magens reseziert, sodass nur noch ein minimaler schlauchförmiger Magen entlang der kleinen Magenkurvatur bestehen bleibt. Der Pylorus ist in der Passage erhalten und der gesamte Dünndarm wird bei dieser Methode, im Gegensatz zum RYGB, nicht tangiert (Abbildung 3, Seite 13).

Der Omega-Loop-Magenbypass als Ein-Anastomosen-Magenbypass könnte als Standardverfahren den RYGB und die SG in Zukunft ergänzen; vergleichende Langzeitresultate hinsichtlich Komplikations- und Mangelernährungsrisiko und deren metabolische Effekte müssen aber vorerst abgewartet werden [59].

Allgemein gilt für die verschiedenen operativen Verfahren, dass präoperativ eine umfangreiche Beratung, eine akkurate Indikationsstellung [60] und postoperativ eine dauerhafte Nachsorge durch ein multidisziplinäres bariatrisches Team gewährleistet werden sollte [61].

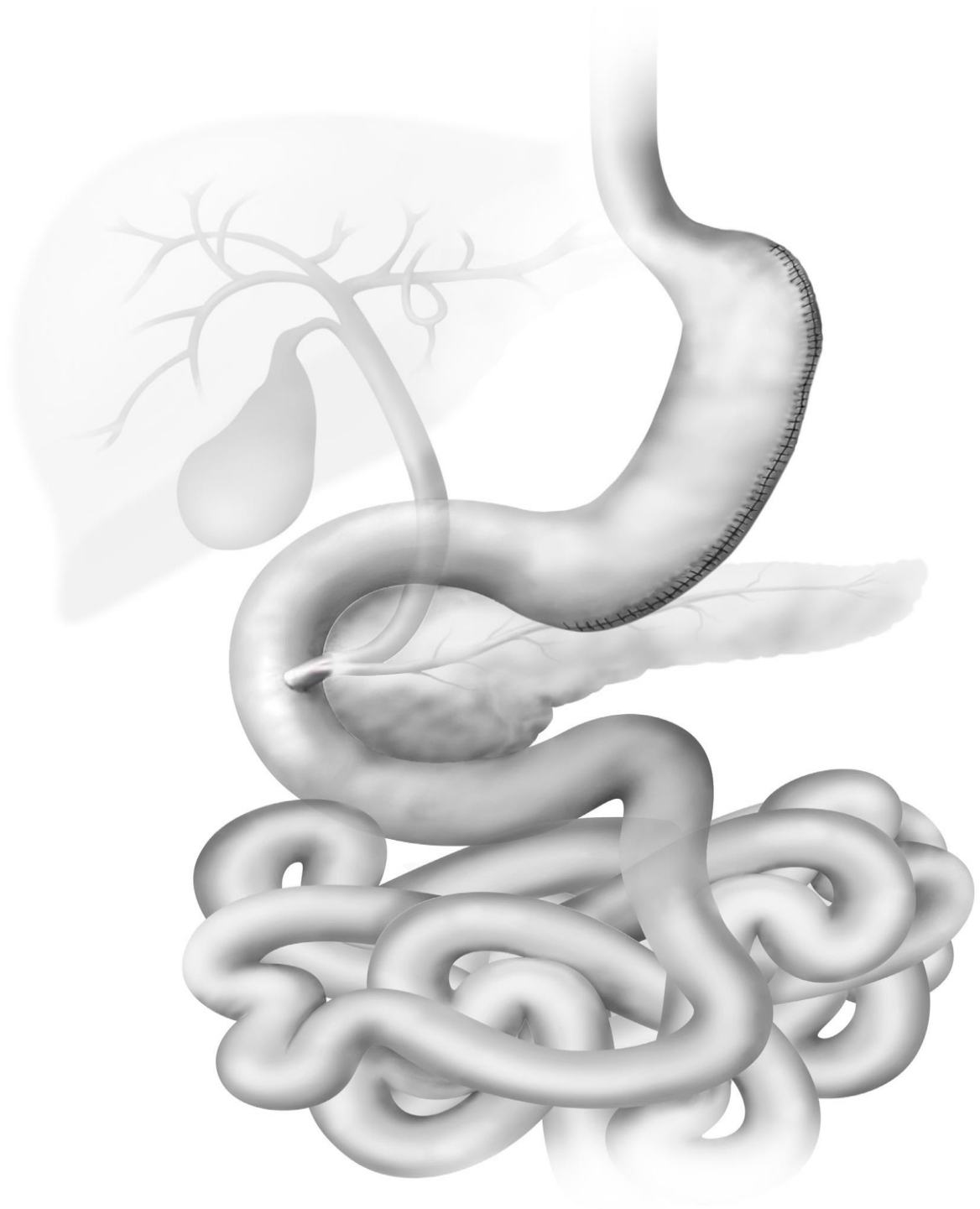


Abbildung 3: Anatomische Illustration der Sleeve-Gastrektomie

Quelle: Bildmaterial D. Kröll

1.6 Kurz-und Langzeitresultate der Sleeve-Gastrektomie

Die SG hat sich als alleinstehendes und relativ neues Operationsverfahren erst seit etwa einem Jahrzehnt etabliert. Hess und Marceau et al. beschrieben 1993 eine BPD-DS bei Extremformen der Adipositas [62]. Ganger et al. modifizierten die Operation und teilten das Verfahren in zwei Schritte auf [63]. Als „first step“ begannen sie mit der Schlauchmagenoperation, um in einem zweiten Schritt nach adäquater Gewichtsabnahme eine Konversion in einen BPD oder einen RYGB durchzuführen. Aufgrund der guten Ergebnisse der primären Operation (SG) konnte in vielen Fällen auf die zweite Operation („second step“) verzichtet werden.

Die Zunahme der weltweiten Popularität der SG, insbesondere im Vergleich zu dem seit langem etablierten und als „Goldstandard“ bezeichneten RYGB, hat diverse Gründe.

Bei der SG handelt sich um ein relativ einfaches Verfahren mit weitestgehend erhaltener Anatomie ohne erforderliche gastrointestinale Anastomosen. Im Vergleich zum RYGB treten demnach seltener Dumpingphänomene, innere Hernierungen oder Dünndarmobstruktionen auf. Weiter kann es auch nicht zu fußpunktanastomosebedingten chronischen Schmerzen kommen, wie dies beim RYGB der Fall sein kann [64].

Weitere Vorteile des Verfahrens sind die unveränderte Magen-Darm-Passage, sodass das Duodenum und der proximale Dünndarm ohne größeren Aufwand durch eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie oder eine endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikografie (ERCP) zugänglicher sind als beim RYGB mit veränderter Anatomie. Es gibt also individuelle Bedingungen, die in diesem Falle die SG als das geeignetere bariatrische Verfahren für einen bestimmten Patienten erscheinen lassen (Morbus Crohn, Voroperationen, Adhäsionen, Transplantatempfänger unter Immunsuppression).

1.6.1 Stufenkonzepte

Die Sleeve-Gastrektomie erwies sich im Vergleich zu anderen Bypass-Verfahren als technisch einfacheres, schnelleres und potenziell sichereres Verfahren in der Behandlung der morbid Adipositas. Insbesondere bei multimorbiden und vor allem besonders adipösen Patienten ($\text{BMI} > 50 \text{ kg/m}^2$) mit besonderer Schwere der Komorbidität („Hochrisikopatienten“) kann die SG als primärer Schritt in einem mehrstufigen Konzept eingesetzt werden und ist mittlerweile ein akzeptiertes Verfahren [65].

Zweizeitige Stufenkonzepte können das perioperative (kardiovaskuläre und pulmonale) Gesamtrisiko reduzieren. Nach einer primären Operation, in der Regel eine SG, bietet sich dann die Möglichkeit, einen allfällig unzureichenden Gewichtsverlauf oder ein Wiederauftreten assoziierter Erkrankungen mit einem zweiten Operationskonzept (zum Beispiel Umwandlung in einen RYGB) zu korrigieren [66].

Für diese zweizeitige (two-staged) Herangehensweise kann im Vergleich zu einer einzeitig durchgeführten malabsorptiven Operation aufgrund der limitierten Verfügbarkeit von Langzeitresultaten allerdings keine grundsätzliche Empfehlung gegeben werden.

1.6.2 Gewichtsverlauf

Da es sich bei der SG um ein noch relativ junges Verfahren handelt, liegen nur wenige Langzeitergebnisse vor. In den ersten beiden postoperativen Jahren sind die publizierten Resultate hinsichtlich des Gewichtsverlustes nach SG und RYGB vergleichbar. In einer Metaanalyse wurde ein signifikanter Vorteil für den RYGB im Vergleich zu SG ab dem zweiten Jahr deutlich [67]. Neuere Studien wiesen einen durchschnittlichen EWL von 50 bis 60 % nach fünf Jahren mit erheblicher Verbesserung der Komorbiditäten auf [19, 68]. Daten aus vergleichenden, randomisierten längerfristigen Studien sind allerdings rar.

1.6.3 Komorbiditäten

Abhängig von Dauer und Schweregrad des T2DM kann auch nach einer SG in einem hohen Prozentsatz mit einer Besserung des T2DM gerechnet werden. Bezüglich der antidiabetischen Wirkung sieht aber der überwiegende Teil der Studien den RYGB als das Verfahren der Wahl an [69-71]. Die Autoren Zhang et al. [30] belegten in einer Metaanalyse, dass die SG mittelfristig etwas schlechtere Resultate als der RYGB hinsichtlich der Diabetesremission erzielte.

Bezüglich anderer assoziierter Komorbiditäten, beispielsweise der arteriellen Hypertonie, der Dyslipidämie, des obstruktiven Schlafapnoesyndroms oder der Osteoarthritis, ergab sich laut Zhang et al. [67] und Colquitt et al. [16] kein signifikanter Vorteil für die SG oder den RYGB.

Eine gute Evidenz aus längerfristig angelegten randomisierten Studien, welche die beiden Verfahren direkt miteinander verglichen, liegt kaum vor.

1.7 Komplikationen

Weltweit werden aktuell jährlich mindestens 350.000 Sleeve-Gastrektomien durchgeführt [42]. Aus diesem Grund sind Langzeitkomplikationen von besonderem Interesse.

Die Prävention und das Management von Komplikationen bariatrischer Patienten sind nicht nur für das behandelnde bariatrische Team wichtige Bestandteile der Therapie, sondern auch für verschiedene Fachkräfte im Gesundheitswesen, die an der prä- und postoperativen Nachsorge oder bei Notfallsituationen adipöser und bariatrischer Patienten beteiligt sind. Diese sollten die grundlegenden allgemeinen und operationsspezifischen Komplikationen kennen.

In den letzten beiden Dekaden kam es zu einer bemerkenswerten Entwicklung in der Adipositaschirurgie, die sich in einer Reduktion der Morbidität, der Mortalität und der Hospitalisationsdauer äußert. Gerade durch die laparoskopische Chirurgie, die standardisiert und vorzugsweise in zertifizierten Zentren mit entsprechender Infrastruktur durchgeführt wird, konnte die Letalität auf 0,1 bis 0,3 % und die perioperative Morbidität auf 3 bis % gesenkt werden [16, 67]. Häufig durchgeführte adipositaschirurgische Verfahren wie die SG oder der RYGB sind nun mit Operationen mit niedrigem perioperativen Komplikationsrisiko,

beispielweise der Cholezystektomie, der Hysterektomie oder der Appendektomie, vergleichbar [72].

Eine Besonderheit des morbid adipösen Patienten stellt darüber hinaus die Beurteilung von postoperativen Komplikationen dar: Bedingt durch die körperliche Konstitution der bariatrischen Patienten können die Kriterien zur frühen Komplikationserkennung herausfordernd sein, beispielsweise wenn es darum geht, eine Peritonitis klinisch zu detektieren. Eine persistierende Tachykardie von über 120/min ist dabei ein erster und meist einziger Hinweis für eine ernstzunehmende perioperative Morbidität wie eine Blutung, eine Lungenembolie oder eine septische Komplikation, die zu den häufigen und typischen Frühkomplikationen zählen.

Im Vergleich zum RYGB zeigen randomisiert kontrollierte Studien, Metanalysen und Cochrane Reviews, dass sich die SG teilweise durch signifikant weniger perioperative Komplikationen auszeichnet [67].

Im Folgenden werden die typischen frühpostoperativen und Langzeitkomplikationen, fokussiert auf die SG, im Hinblick auf eine zeitige und akkurate Diagnose dargestellt.

1.7.1 Frühkomplikationen (<30 Tage postoperativ)

Frühkomplikationen, die innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ auftreten, sind meist mit der Operation oder der perioperativen Versorgung vergesellschaftet.

Die häufigsten Frühkomplikationen sowohl nach RYGB als auch nach SG sind (Nach-)Blutungen (0,6 bis 4 %) und Insuffizienzen/intraabdominelle Abszesse (2,4 bis 2,8 %) [73, 74].

Die häufigsten Gründe für die Letalität sind dabei kardiovaskuläre Ereignisse, Klammernahtinsuffizienzen oder venöse Thromboembolien [75].

1.7.1.1 Klammernahtinsuffizienzen und Strikturen

Die Mehrzahl der Klammernahtinsuffizienzen ist im proximalen Anteil des SG nahe des His-Winkels zu finden [76]. Das Behandlungsmanagement richtet sich dabei nach dem Zeitpunkt des Auftretens und dem klinischen Zustandsbild des Patienten. Klinische Zeichen, Entzündungsparameter und bildgebende Verfahren können zusammen zur Identifizierung der Leckagen beitragen, die prädiktive Genauigkeit ist aber insbesondere in der frühpostoperativen Phase bei adipösen Patienten zu ungenau, um septische intraabdominelle Komplikationen zu detektieren. Die Therapie umfasst neben konservativen Maßnahmen wie antibiotische Therapie auch interventionelle (Drainageeinlage) und endoskopische Verfahren wie das Endovac®-System oder die Stentapplikation zur Defektüberbrückung der insuffizienten Stelle. Operative Revisionen (Konversion in einen Roux-en-Y-Magenbypass oder Restgastrektomie) sowie Sicherstellung der Ernährung mittels Katherjejunostomie sind weitere therapeutische Optionen der Behandlung [76, 77].

Laut Angaben der letzten Konsensuskonferenz der SG sind Strikturen in 2,1 % der Fälle beschrieben [78]. Unterschieden werden frühfunktionelle (zum Beispiel Hämatome oder Ödeme an der Klammernahtreihe) oder mechanische (zum Beispiel Stenose der SG) Ursachen.

Auch in diesem Fall sind rasche therapeutische Interventionen indiziert, um das postoperativ verlängerte Erbrechen und mögliche Folgen wie Vitamin-B1-Mangelzustände zu verhindern [79]. Das Therapiemanagement reicht von konservativen, dilatativen endoskopischen Verfahren über die chirurgische Seromyotomie bis hin zum Verfahrenswechsel auf einen Konversionsbypass [80].

1.7.1.2 Blutungen

Intraluminale Blutungen nach SG sind selten, sie sind zumeist selbstlimitierend oder durch endoskopische Interventionen gut zu therapieren. Eine operative Revision kann bei einer intraabdominellen Blutung sinnvoll sein [77].

1.7.1.3 Venöse Thromboembolien

Die Inzidenz der venösen Thromboembolie (VTE) variiert in den Registern der Bariatric Outcomes Longitudinal Database (BOLD), der Michigan Bariatric Surgery Collaborative (MBSC) und der deutschen bariatrischen Registerstudie nach einer Sleeve-Gastrektomie zwischen 0,1 und 0,63 % und ist mit der Inzidenzrate nach einer RYGB-Operation vergleichbar [81-83].

Obwohl das Auftreten von postoperativen Thromboembolien sehr selten geworden ist, ist die Letalität immer noch beträchtlich, insbesondere nach der Entlassung der Patienten [84]. Mit einer frühen Mobilisation, dem Tragen von Kompressionstrümpfen und einer adäquaten medikamentösen Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen (LMWH) kann das Risiko auf unter 0,25 % reduziert werden [85].

Die Datenlage hinsichtlich Sicherheit und Effizienz einer prophylaktischen Antikoagulation ist für adipositaschirurgische Patienten gering. Eine generelle Empfehlung bezüglich Art, Dosis und Dauer der medikamentösen Thromboseprophylaxe liegt nicht vor [60, 86, 87].

Die Frage, ob die häufig eingesetzten niedermolekularen Heparine bei Patienten dieser Risikopopulation zu einem adäquaten Schutz bei gutem Sicherheitsprofil führen, wird viel diskutiert.

Mit den direkten oralen Antikoagulantien (DOAC) stehen bei orthopädischen Patienten attraktive orale Alternativen zur Thromboseprophylaxe und zur Therapie von VTE zur Verfügung, die im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten keine Wirkspiegelkontrollen und Dosisanpassungen erfordern [88-90]. Aufgrund der limitierten Datenlage ist es jedoch schwierig vorherzusagen, wie die bariatrische Chirurgie das pharmakologische Profil, die Wirksamkeit und die Sicherheit von dem DOAC Rivaroxaban in dieser Patientenpopulation beeinflusst. Der Einsatz der DOAC wird bei Patienten mit einem BMI von über 40 kg/m² oder einem Gewicht von über 120 kg aufgrund der eingeschränkten Datenlage jedoch kritisch gesehen. Die International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) empfiehlt folglich substanzspezifische Spitzen- und Tal-Spiegelkontrollen, auch aufgrund der unzureichenden Kenntnis der oralen Bioverfügbarkeit dieser Medikamentengruppe [91].

1.7.2 Langzeitkomplikationen

Als typische Langzeitkomplikationen der SG stehen der gastroösophageale Reflux, eine erneute Gewichtszunahme im Verlauf und die nutritiven Mängel im Vordergrund.

1.7.2.1 Gastroösophagealer Reflux

Die Mechanismen bei der Entwicklung eines pathologischen Refluxes nach einer SG wurden in einer guten Übersichtsarbeit von Stenard et al. dargestellt [92], sind aber letztlich noch nicht abschließend geklärt [93-95].

In der Literatur wird der Zusammenhang zwischen einer SG, einer Refluxerkrankung, einer Ösophagitis und der Entwicklung eines Barrett-Ösophagus hinsichtlich pathologischer Mechanismen, Evaluation und Behandlung zurzeit jedoch noch widersprüchlich diskutiert und stellt zukünftig eine der Schlüsselfragen bei zunehmender Popularität der SG dar.

Dabei reichen die Berichte von einer Besserung der Symptomatik [96, 97] bis hin zu einer Verschlechterung und dem Auftreten einer De-novo-Refluxerkrankung [98-100]. Selbst Experten der bariatrischen Chirurgie und Allgemeinchirurgen sind sich hinsichtlich Indikation und absoluter Kontraindikation bei dem Vorhandensein einer präoperativen GERD oder Barrett-Metaplasie uneinig [74].

Gagner, einer der Befürworter der SG, sieht in einer Übersichtsarbeit keine Kontraindikation für die SG bei Patienten mit GERD [101]. Genco et al. zogen hingegen aus ihrer Arbeit den Schluss, dass sich nach SG die Inzidenz einer GERD von 33,6 % präoperativ nach einem postoperativen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren auf 68,1 % ($p < 0,0001$) erhöhte [98]. Dabei betonten sie, dass postoperativ in 19 Fällen (17,2 %) der 110 eingeschlossenen Patienten sogar eine Barrett-Schleimhaut diagnostiziert wurde, die nicht mit der GERD-Symptomatik assoziiert war.

Yeung et al. berichteten in einer kürzlich publizierten Metaanalyse zur SG über eine Rate von neu aufgetretenem Reflux (De-novo-Reflux) in Höhe von 23 %, über Ösophagitisraten in Höhe von 28 % und einer Barrett-Ösophagus-Rate in Höhe von 8 % [102].

Meist sind diese Refluxbeschwerden mittels PPI gut therapierbar. Bei therapierefraktärem Reflux ist laut Leitlinien und Richtlinien der International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) und des American College of Gastroenterology (ACG) bei adipösen Patienten mit einem BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ der RYGB die erfolgsversprechendste Therapieform [103-105]. Hinzu kommt der positive Effekt der mit der Gewichtsreduktion einhergehenden Besserung der Komorbiditäten und des Gesamtüberlebens [106].

Jedoch muss dabei erwähnt werden, dass typische Komplikationen des Magenbypasses wie Obstruktion durch innere Hernierungen, Dumpingsyndrom, verminderte Resorption durch Umgehung des proximalen Dünndarmes begleitet von Vitamindefiziten oder eine eingeschränkte Möglichkeit zur Diagnostik und Therapie bei Pathologien des hepatobiliären Segmentes bestehen [107].

1.7.2.2 Re-Operationen

Das Ausmaß der Re-Operationsrate nach einer SG ist ebenso Gegenstand von lebhaften Diskussionen [19, 68]. Die Indikationen ergeben sich aus einer inadäquaten Gewichtsreduktion (insufficient weight loss), einer neuerlichen Gewichtszunahme (weight regain), nicht ausreichend kontrollierten Komorbiditäten oder einem nicht kontrollierten GERD mit Ausbildung einer Barrett-Dysplasie nach Sleeve-Gastrektomie.

In diesem Zusammenhang beschrieben Kowalewski et al. die Langzeitergebnisse nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von acht Jahren [108]. Der mittlere Gewichtsverlust betrug 51 % EWL und 60 % der Patienten gaben Refluxbeschwerden an. Bei 16 % der Patienten wurde ein Revisionseingriff durchgeführt.

Felsenreich und Mitarbeiter bestätigten die Ergebnisse nach zehn Jahren. Erstaunlicherweise wurden dabei zwei Drittel der Patienten aufgrund einer Gewichtszunahme oder wegen Refluxbeschwerden erneut operiert [109]. Die Rate an Barrett-Dysplasien lag bei über 10 %. In Abhängigkeit vom Grad der Dysplasie und der Länge des betroffenen Speiseröhrensegmentes steigt die Inzidenz für ein Barrett-Karzinom.

Prinzipiell stehen einige Verfahren zur Korrektur der SG zur Auswahl: Re-Sleeve-Gastrektomie bei dilatiertem Schlauchmagen [110], eine Konversion zu einer BPD mit DS [111], ein Omega-Loop-Magenbypass [112], eine Konversion in einen Ein-Anastomosen-Duodenal-Switch (SADI-S) [113] oder eine Konversion zum klassischen Roux-en-Y Magenbypass [114].

Daraus ergibt sich eine unterschiedlich erhöhte verfahrensspezifische frühpostoperative Komplikationsrate [115]. Langzeitergebnisse nach einem zweizeitigen Verfahren hinsichtlich Gewichtsentwicklung und Änderung der Komorbiditäten fehlen auch hier. Basierend auf den Studien lässt sich zusammenfassend festhalten, dass die Komplikationsraten bei Re-Operationen nach SG deutlich höher sind als bei primären Eingriffen und das optimale chirurgische Vorgehen bei insuffizientem Gewichtsverlust oder weight regain auch aufgrund fehlender Langzeitergebnisse nicht sicher festzulegen ist [116].

Grundsätzlich sollte die Indikationsstellung zur Re-Operation auf einer interdisziplinären Abklärung im gemeinsamen Adipositasboard und einem individuellen Risiko-Nutzen-Profil des Patienten basieren [11].

1.7.2.3 Nutritive Mängel

Nach einer Sleeve-Gastrektomie kommt es zu nutritiven Defiziten und Mangelerscheinungen, vor allem der B- und D-Vitamine [16]. Eine regelmäßige und dauerhafte Substitution von Vitaminen und Mineralstoffen sollte demnach auch nach routinemäßigen Laborkontrollen erfolgen.

1.8 Zielsetzung

In dieser Habilitationsschrift wurden die folgenden Fragestellungen anhand der sich anschließenden eigenen Publikationen untersucht:

1. Analyse des kurzzeitigen Outcomes nach laparoskopischer Sleeve-Gastrektomie bei morbid adipösen Hochrisiko-Patienten
2. Analyse des C-reaktiven Proteins am ersten postoperativen Tag nach bariatrischer Chirurgie als Prädiktor für frühe postoperative infektiöse Komplikationen
3. Analyse des pharmakologischen Profils von Rivaroxaban bei adipösen Patienten vor und nach adipositaschirurgischen Operationen
4. Effekte der beiden operativen adipositaschirurgischen Verfahren Sleeve-Gastrektomie und Roux-en-Y Magenbypass in Bezug auf Gewichtsverlust, adipositasassoziierte Folgeerkrankungen, Lebensqualität und Morbidität sowie Mortalität bei morbid adipösen Patienten im Langzeit-Follow-up
5. De-novo-gastroösophagealer Reflux nach Sleeve-Gastrektomie: Rolle des asymptomatischen präoperativen Refluxes
6. Effekte eines Konversions-Roux-en-Y Magenbypasses nach einer Sleeve-Gastrektomie in Bezug auf Veränderungen des Gewichtes und adipositasassoziierten Komorbiditäten nach einem postoperativen Beobachtungszeitraum von drei Jahren

2. EIGENE ARBEITEN

2.1. Analyse des kurzzeitigen Outcomes nach laparoskopischer Sleeve-Gastrektomie bei morbid adipösen Patienten mit hohem perioperativen Risiko

Borbély Y, Juilland O, Altmeier J, **Kröll D**, Nett PC. Perioperative outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy for high-risk patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2017 Feb;13(2):155-160. doi: 10.1016/j.soard.2016.08.492

<https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.08.492>

Patienten mit extremer morbidem Adipositas (BMI >50 kg/m²) und mit multiplen schwerwiegenden Begleiterkrankungen (zum Beispiel kardiovaskulären Erkrankungen, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose) weisen ein erhöhtes perioperatives Risiko auf, könnten aber dennoch von einer nachhaltigen Gewichtsreduktion profitieren. Das operative Risiko setzt sich aus den einzelnen Risiken (beispielsweise dem Risiko einer kardiopulmonalen Begleiterkrankung und dem Risiko einer Niereninsuffizienz) zusammen, wobei die Kombination das Gesamtrisiko zusätzlich erhöhen kann. Erschwerend kommt hinzu, dass viele chirurgische Risikoscoring-Klassifikationen das Risiko eines morbid adipösen Patienten bislang nicht adäquat widerspiegeln. Die in dieser Situation geeigneten operativen bariatrischen Verfahren werden zudem zurzeit kontrovers diskutiert, und aufgrund des hohen perioperativen Risikos werden Patienten dieser Subgruppe meist von einer bariatrischen Operation ausgeschlossen.

Ziel dieser Studie war es, die kurzfristigen Auswirkungen der Sleeve-Gastrektomie in Bezug auf die perioperative Morbidität und Mortalität bei Hochrisikopatienten zu evaluieren, um somit das Risiko-Nutzen-Verhältnis besser bestimmen zu können. Anhand unterschiedlich kombinierter validierter Risiko-Scores (Obesity Surgery Mortality Risk Score (OS-MRS), Revised Cardiac Risk Index, ASA etc.) wurden Patienten der jeweils höchsten Klassen/Gruppen als „Hochrisikopatienten“ identifiziert. Patienten mit einem ausgedehnten Komorbiditätsprofil (kardiopulmonale Erkrankungen, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose) wurden dabei ebenfalls erfasst. Insgesamt konnten 110 Patienten, die eine Sleeve-Gastrektomie im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2014 erhalten haben, in die Analyse eingeschlossen werden. Mit einem BMI von durchschnittlich 52 kg/m² hatten 78 % (n = 86) der Patienten beispielsweise einen ASA-Score von 4 und 46 % (n = 51) einen Obesity Surgery Mortality Risk Score (OS-MRS) ≥ 4. Die Morbiditätsrate (Clavien-Dindo Score ≥3) lag bei 11 % (n = 12), die Mortalitätsrate bei 1 % (n = 1). Bei 4 % (n = 4) der Patienten wurde zum offenen Verfahren konvertiert.

Zusammenfassend ließ sich festhalten, dass die Komplikationsraten der SG in dieser Kohorte vergleichbar zu anderen bariatrischen Verfahren waren. Die postoperative Morbidität bei diesen „Hochrisikopatienten“ spiegelt den Schweregrad der Komorbidität wider. Zur Senkung der Morbiditäts- und Mortalitätsraten ist bei diesen komplexen Patienten ein multimodaler Ansatz erforderlich, der die Frühdiagnose von Komplikationen einschließt.

2.2. Analyse des C-reaktiven Proteins am ersten postoperativen Tag nach bariatrischer Chirurgie als Prädiktor für frühe postoperative infektiöse Komplikationen

Kröll D, Nakhostin D, Stirnimann G, Erdem S, Haltmeier T, Nett PC, Borbély YM. *C-Reactive Protein on Postoperative Day 1: a Predictor of Early Intra-abdominal Infections After Bariatric Surgery.* *Obes Surg.* 2018 Sep;28(9):2760-2766. doi: 10.1007/s11695-018-3240-x.

<https://doi.org/10.1007/s11695-018-3240-x>

Septische intraabdominelle Komplikationen nach bariatrischen Eingriffen sind gefürchtet, da sie einen signifikanten Einfluss auf Morbidität, Mortalität, Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Rehospitalisierungsrate haben, insbesondere wenn die Diagnose verzögert gestellt wird. Diese Arbeit untersuchte den Stellenwert des C-reaktiven Proteins (CRP) als Marker für frühpostoperative infektiöse Komplikationen an einer großen Serie von Patienten mit bariatrischen Operationen an der Universitätsklinik des Inselspital Bern, Schweiz. Infektiöse Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienzen oder intraabdominelle Abszesse (IAI) bedürfen zur Vermeidung eines Fortschreitens des entzündlichen Prozesses einer zeitgerechten operativen, interventionellen und/oder antibiotischen Therapie. Die Wertigkeit des CRP am POD1 als früher Marker einer septischen Komplikation nach bariatrischen Eingriffen ist kaum beschrieben. Zwischen 2010 und 2017 wurden insgesamt 523 Patienten analysiert, wovon 358 Patienten eine laparoskopische SG und 165 Patienten einen laparoskopischen RYGB erhielten. Insgesamt lag die Rate der intraabdominellen Abszesse bei 3% (n = 16). Das CRP am POD1 zeigte bei einem Grenzwert von 70 mg/L nach der Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC-Analyse) eine signifikante Vorhersagekapazität für eine frühe intraabdominelle septische Komplikation mit einer Sensitivität von 81,2 und eine Spezifität von 94,3 %. Bei einem Cut-off von <70 mg/L zeigte das CRP einen negativen prädiktiven Wert von 100 für SG bzw. 98 % für RYGB.

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass ein CRP-Monitoring am ersten postoperativen Tag eine wichtige Rolle in der Detektion von postoperativ entzündlichen Komplikationen nach einer SG- oder einer RYGB-Behandlung spielt. Ein CRP-Schwellenwert von <70 mg/L am ersten postoperativen Tag ist ein hochpräziser negativer Prädiktor für das Auftreten eines intraabdominellen Infektes und hilft, Patienten zu erkennen, bei denen die Entwicklung einer frühen postoperativen infektiösen Komplikation unwahrscheinlich ist. Der Ausschluss einer IAI ist insbesondere bei der Beurteilung von Patienten mit einer frühen Entlassung nach einer bariatrischen Operation hilfreich.

2.3. Analyse des pharmakologischen Profils von Rivaroxaban bei adipösen Patienten vor und nach der Adipositaschirurgie

Kröll D*, Stirnimann G*, Vogt A, Lai DLL, Borbély YM, Altmeier J, Schädelin S, Candinas D, Alberio L, Nett PC. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban in obese patients prior to and after bariatric surgery. Br J Clin Pharmacol.* 2017 Jul;83(7):1466-1475. doi: 10.1111/bcp.13243.

*geteilte Erstautorenschaft

<https://doi.org/10.1111/bcp.13243>

Thromboembolische Ereignisse sind bei bariatrischen Patienten weiterhin ein entscheidender Risikofaktor und führen nach adipositaschirurgischen Eingriffen zu einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität. Bislang gibt es jedoch keine einheitlichen Empfehlungen für die Thromboseprophylaxe bei Patienten nach bariatrischen Verfahren. Mit den DOAC stehen grundsätzlich attraktive Alternativen zur Prophylaxe und Therapie von VTE zur Verfügung, die oral eingenommen werden können, keine Wirkspiegelkontrollen erfordern und folglich auch keine Dosisanpassungen benötigen. Prospektive klinische Studien zur Prophylaxe von VTE bei Adipösen im Allgemeinen und bei adipösen Patienten mit bariatrischen Eingriffen im Speziellen lagen für direkte Faktor-Xa-Hemmer noch nicht vor.

Ziel der Phase-1-Studie war es, die Pharmakokinetik (PK) und die Pharmakodynamik (PD) des DOAC Rivaroxaban vor und initial nach einem bariatrischen Eingriff zu untersuchen.

Morbid adipöse Patienten erhielten dabei einen Tag vor und drei Tage nach einer bariatrischen Operation eine orale Einzeldosis des Medikaments Rivaroxaban (10 mg). Die PK- und PD-Parameter wurden zu Beginn der Studie und seriell während 24 Stunden nach der Einnahme des Medikaments analysiert. Des Weiteren wurden die Rivaroxaban-Fläche unter der Kurve (AUC), die Spitzenplasmakonzentration, die Zeit bis zum Maximum der Plasmakonzentration und die terminale Halbwertszeit ausgewertet. Insgesamt wurden zwölf Patienten in die Studie eingeschlossen (SG, n = 6, RYGB n = 6). Die präoperativen PK-Werte waren konsistent mit jenen aus früheren Rivaroxaban-Studien an gesunden Probanden und Patienten nach Hüftgelenkersatzoperationen. Die AUC-Mittelwerte von Rivaroxaban waren prä- und postoperativ sowohl für die SG als auch für den RYGB vergleichbar. Nach SG war die systemische Exposition (gemessen an der AUC) etwas höher als nach RYGB. Die PK-Parameter, gemessen an Prothrombinfragmenten (F1 + 2) Thrombin-Antithrombin-Komplexen und D-Dimere Konzentrationen waren konsistent mit dem pharmakokinetischen Profil von Rivaroxaban. Die Daten legen den Schluss nahe, dass die PK- und die PD-Resultate von Rivaroxaban vor und kurz nach der bariatrischen Operation vergleichbar waren und dass die bariatrische Chirurgie nur einen minimalen Einfluss auf die Pharmakologie von Rivaroxaban hat.

2.4. Effekte der beiden operativen Verfahren SG und RYGB bezüglich des Gewichtsverlustes, adipositasassoziierten Begleiterkrankungen, Lebensqualität und Morbidität/Mortalität bei morbid adipösen Patienten im Langzeit-Follow-up

Peterli R, Wölnerhanssen BK, Peters T, Vetter D, Kröll D, Borbély Y, Schultes B, Beglinger C, Drewe J, Schiesser M, Nett P, Bueter M. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients with Morbid Obesity. The SM-BOSS Randomized Clinical Trial JAMA. 2018;319(3):255-265. doi:10.1001/jama.2017.20897

<https://doi.org/10.1001/jama.2017.20897>

Das SG-Verfahren erfährt in den letzten Jahren eine zunehmende Popularität in der Behandlung der morbid Adipositas, doch über die langfristigen Resultate ist, im Vergleich zum RYGB, nur wenig bekannt. Die Swiss Multicenter Bypass or Sleeve Study (SM-BOSS), die an mehreren adipositaschirurgischen Referenzzentren in der Schweiz ausgeführt wurde, thematisierte diesen Aspekt. Zwischen 2007 und 2011 wurden 107 Patienten mit einer laparoskopischen SG und 110 Patienten mit einem laparoskopischen RYGB in die Studie eingeschlossen. Diese prospektiv randomisierte Vergleichsstudie war konzipiert, um eine Unterlegenheit der SG gegenüber dem RYGB zu zeigen. Dabei wurden die beiden Eingriffe bis zu einem fünfjährigen postoperativen Beobachtungszeitraum hinsichtlich des Gewichtsverlustes, Komorbiditäten und Morbidität/Mortalität verglichen. Primärer Endpunkt war der Gewichtsverlust, definiert als prozentualer Excess BMI Loss (EBMIL %), der für beide Verfahren als gleichwertig anzusehen war (EBMIL von 61,1 % in der SG- und 68,3 % in der RYGB-Gruppe ($p = 0,22$)). Im Outcome der meisten sekundären Endpunkte, zum Beispiel des T2DM zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Einzig in der Behandlung einer präoperativen GERD präsentierte sich postoperativ eine signifikante Besserung in der RYGB-Gruppe ($p = 0,002$) und eine Verschlechterung in der SG-Gruppe ($p = 0,006$). Eine De-novo-GERD-Symptomatik war zudem nach einer SG häufiger. Die Rate der Patienten mit Re-Operationen oder endoskopischen Interventionen betrug 15,8 % nach einer SG (zum Beispiel Umwandlung in RYGB $n = 9$, unzureichende Gewichtsabnahme $n = 5$) und 22,1 % nach einem Roux-en-Y-Magenbypass (zum Beispiel unzureichende Gewichtsabnahme $n = 2$), ein signifikanter Unterschied war nicht zu verzeichnen.

2.5. De-novo-gastroösophagealer Reflux nach Sleeve-Gastrektomie: die Rolle des asymptomatischen präoperativen Refluxes

Borbély Y, Schaffner E, Zimmermann L, Huguenin M, Plitzko G, Nett P, **Kröll D**. De novo gastroesophageal reflux disease after sleeve gastrectomy: role of preoperative silent reflux. *Surg Endosc*. 2019 Mar;33(3):789-793. doi: 10.1007/s00464-018-6344-4.

<https://doi.org/10.1007/s00464-018-6344-4>

Die laparoskopische Sleeve-Gastrektomie ist das zurzeit am häufigsten durchgeführte bariatrische Verfahren weltweit. Es ist jedoch bekannt, dass die SG zu einer Verschlechterung und zu einer de-novo-gastroösophagealen Refluxkrankheit führen kann. Inwieweit ein präoperativ asymptomatischer („stummer“) Reflux zu einer (De-novo-)Refluxerkrankung nach Sleeve-Gastrektomie führte, wurde in dieser Studie durch prospektiv erhobene Daten untersucht. Die 222 Patienten wurden prä- und postoperativ mittels Gastroskopie, 24 h pH-Manometrie und Fragebögen abgeklärt. Das mittlere Follow-up lag bei 32 ± 16 Monaten. Bei 52 % (n = 116) der 222 Patienten wurde innerhalb von drei Jahren postoperativ eine Refluxerkrankung diagnostiziert, entweder durch klare endoskopische Zeichen wie Ösophagitis gemäß Los Angeles-Klassifikation (LA) Grad B oder per funktioneller Untersuchung. Bei 73 % (n = 85) dieser Patienten mit postoperativem GERD kam es zu De-novo-Refluxsymptomen, die sich in der Hälfte der Fälle aus einem asymptomatischen Reflux entwickelten. 66 % (n = 37) der Patienten mit präoperativem „stummen“ Reflux (n = 56) wurden symptomatisch. Endoskopische Nachkontrollen sind deshalb erforderlich.

2.6. Effekte eines Konversionsmagenbypasses nach einer Sleeve-Gastrektomie in Bezug auf Veränderungen des Gewichtes und adipositasassoziierten Komorbiditäten nach einem mittelfristigen postoperativen Beobachtungszeitraum von drei Jahren

Malinka T Zerkowski J, Katharina I, Borbèly YM, Nett P, Kröll D., Three-Year Outcomes of Revisional Laparoscopic Gastric Bypass after Failed Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Case-Matched Analysis. Obes Surg. 2017 Sep;27(9):2324-2330. doi: 10.1007/s11695-017-2631-8.

<https://doi.org/10.1007/s11695-017-2631-8>

Die SG führt im postoperativen Verlauf aufgrund von therapierefraktärem gastroösophagealen Reflux, ungenügender Gewichtsreduktion oder nicht adäquat therapierten Komorbiditäten zu Re-Operationen. Die Konversion in einen Roux-en-Y Magenbypass kommt dabei als eine Variante zur Anwendung. Zur Gewichtsreduktion und Therapie der Komorbiditäten gibt es im längerfristigen Verlauf nur wenige Daten in der Literatur. In unsere Arbeit haben wir deshalb zwischen Januar 2009 und Juli 2013 insgesamt 64 Patienten zur Analyse des Gewichtsverlustes und der Komorbiditäten im mittelfristigen postoperativen Beobachtungszeitraum eingeschlossen. Dabei wurden in einer Case-Match-Analyse 32 Patienten, die einen primären RYGB (pRYGB) erhalten hatten, mit 32 Patienten, die einen Revisions-Roux-en-Y Magenbypass (rRYGB) bekommen hatten, verglichen. Im Rahmen dieser Studie sollten mögliche Unterschiede zwischen den beiden Verfahren bezüglich Gewichtsverluste und adipositasassoziierten Komorbiditäten analysiert werden. Nach einer Nachbeobachtungszeit von drei Jahren zeigte sich beim pRYGB ein höherer Gewichtsverlust (% of excess weight loss, % EWL) als bei der Revisions-Magenbypass-Gruppe ($74,4 \pm 23,3$ gegenüber $52,0 \pm 26$; $p = 0,007$). In der Behandlung der meisten adipositasassoziierten Begleiterkrankungen, zum Beispiel des T2DM, der arteriellen Hypertonie oder der GERD, konnte durch beide Verfahren eine Verbesserung erzielt werden.

Zusammenfassend konnte durch eine Konversion in einen RYGB nach initialer Sleeve-Gastrektomie eine effektivere Gewichtsabnahme erreicht werden, die im Vergleich zu einem primären RYGB jedoch etwas niedriger ausfiel. Eine signifikante Verbesserung der gastroösophagealen Refluxkrankheit konnte nach einer dreijährigen Verlaufsbeobachtung des rRYGB im Vergleich zur präoperativen Erhebung (nach einer SG) gezeigt werden ($14,3\%$ vs. $65,5\%$, $p < 0.001$).

3. DISKUSSION

3.1 Generelle Aspekte

Übergewicht und Adipositas sind gesellschaftliche Gesundheitsprobleme und von großer Bedeutung. Insbesondere die bariatrisch-metabolische Chirurgie hat sich dabei in der Therapie als effektiv erwiesen. Grundlegende wissenschaftliche Beiträge haben den Vorteil von vor allen zwei chirurgischen Verfahren (Roux-en-Y Magenbypass, Sleeve-Gastrektomie) aufgezeigt.

Der Fokus der bariatrischen Forschung richtet sich neben den pathophysiologischen Aspekten vor allem auf die Langzeiteffekte der Verfahren und die Prävention von postoperativen Komplikationen.

Die vorliegende Habilitationsschrift thematisiert die Evaluation kurz- und langfristiger Effekte einer Sleeve-Gastrektomie. Damit verbunden werden neuartige Strategiekonzepte typischer SG-spezifischer Früh- und Spätkomplikationen betrachtet.

Das Thema wird aktuell viel diskutiert, da es einerseits nach wie vor nur wenige Langzeitdaten zur anhaltenden Wirksamkeit der Sleeve-Gastrektomie auch im direkten Vergleich zum Roux-en-Y-Magenbypass gibt und andererseits das frühzeitige Erkennen sowie die Therapie von Komplikationen wesentliche Ziele im postoperativen Management darstellen.

3.2 Früheffekte

3.2.1 Effekte perioperativ bei Hochrisikopatienten

Ein generell zu empfehlendes adipositaschirurgisches Verfahren für alle Patienten besteht zurzeit nicht. Die Verfahrenswahl richtet sich nach der jeweiligen individuellen Situation des Patienten unter Berücksichtigung beispielsweise des BMI, des Alters, der Präferenzen des Patienten und der bestehenden Komorbiditäten [11].

Die Sleeve-Gastrektomie hat sich als eigenständiges adipositaschirurgisches Verfahren bei geringer Morbidität und Mortalität etabliert. Aktuell erfolgen bemerkenswerterweise weltweit 54 % aller operativen Eingriffe auf diese Weise, womit sie die am häufigsten angewandte Methode ist [42].

Die perioperativen Risiken bei einem durchschnittlichen BMI von 40 bis 50 kg/m² sind mittlerweile vergleichbar oder als geringer in Relation zu anderen häufig durchgeführten bariatrischen Verfahren einzustufen. Für die super (BMI 50 bis 60 kg/m²) und super-super (BMI >60 kg/m²) adipösen Patienten mit schweren Folge-/Begleiterkrankungen (zum Beispiel eingeschränkte Herzfunktion, metabolisches Syndrom, OSAS) liegen hinsichtlich des perioperativen Outcomes nur wenige Daten in der Literatur vor.

Während die Gewichtsuntergrenzen für die bariatrische Chirurgie klar gesetzt sind, sind die oberen Grenzwerte unscharf. Signifikante Komorbiditäten, technische chirurgische Schwierigkeiten (adipöse Bauchdecke und ausgeprägtes viszerale Fettgewebe, massive Hepatomegalie, schwieriges Beatnungsmanagement) und die zu erwartende erhöhte

postoperative Morbidität/Mortalität stellen dabei das behandelnde Team vor beachtliche Herausforderungen.

Problematisch ist vor allem die Tatsache, dass bei Hochrisikopatienten die Mortalität im Vergleich zu einem übergewichtigen Patienten ohne größeres Risikoprofil um das 12-Fache erhöht ist [117].

Diesbezüglich stellen sich zwei wichtige Fragen:

1. Überwiegt also der Nutzen gegenüber dem postoperativ erhöhten Risiko in dieser speziellen Patientenpopulation?
2. Welchen Stellenwert hat die SG in diesem Zusammenhang?

Bei Patienten mit einem erhöhten perioperativen Risiko haben bisher nur wenige Arbeiten den Stellenwert der SG belegt [118, 119]. Zudem variiert in der Literatur auch die Definition für ein erhöhtes perioperatives Risiko bei den sogenannten „Hochrisikopatienten“ und viele chirurgische Risiko-Scores sind nicht einfach auf die bariatrische Population übertragbar.

De Maria et al. [120, 121] beschrieben einen Mortalitätsrisiko-Score (OS-MRS) mit fünf prädiktiven Faktoren: Alter >45 Jahre, ein BMI >50 kg/m², arterielle Hypertonie, männliches Geschlecht sowie Risikofaktoren für eine Thromboembolie. Patienten mit 4 bis 5 der aufgezählten Faktoren wurden der höchsten Risikogruppe (C) zugeordnet und hatten ein 12-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Risikogruppe mit niedrigem Risiko (A). Man muss berücksichtigen, dass diese Risikogruppeneinteilung auf der Basis von RYGB-Patienten entwickelt wurde und extrinsische Faktoren wie offenes oder laparoskopisches Vorgehen ausschloss. In einem systematischen Review-Artikel bestätigten Buchwald et al. [122] das männliche Geschlecht, ein Alter >65 Jahren und einen BMI >50 kg/m² als Faktoren für ein erhöhtes perioperatives Risiko.

Ob auch bei Patienten mit ausgeprägten Formen der Adipositas sowie im Vergleich zu De Maria et al. oder Buchwald et al. bei schwereren Komorbiditäten (erhebliche kardiopulmonale Einschränkung (EF <30 %), Niereninsuffizienz, Leberzirrhose) unter Verwendung zusätzlicher erweiterter kombinierter Risikoscores die SG als ein sicheres Verfahren angewendet werden kann, war die Fragestellung einer unserer retrospektiven Analysen [123].

Trotz des erhöhten perioperativen Risikos waren im Vergleich zu anderen Arbeiten die Morbiditäts- und Mortalitätsraten in unserer Studie ähnlich zu den in der Literatur beschriebenen bariatrischen Verfahren [118, 124, 125]. Begründet wird dieses Resultat durch die Beschränkung des Eingriffes auf den Oberbauch ohne Durchführung einer Anastomose, der damit verbundenen kürzeren Operationszeit und den reduzierten Auswirkungen auf das kardiorespiratorische System. Schwerwiegende Komplikationen traten dennoch bei 11 % der Patienten auf, wobei die Leckagerate mit 3 % am häufigsten war. Innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ kam es zu einer Lungenembolie (1 %).

Zusammenfassend erhärtet unsere Analyse den Effekt der SG als ein sicheres und vorteilhaftes Verfahren, insbesondere auch als geplanten ersten Schritt (Bridging-Verfahren) in einem Mehrstufenkonzept, gerade bei stark morbid adipösen Patienten mit erheblichem perioperativem Risiko.

Eine gute Patientenselektion, eine prä- und eine postoperative multidisziplinäre Optimierung der Komorbiditätsraten, eine adäquate Risikostratifizierung von Hochrisikopatienten und eine frühe Detektion von Komplikationen bleiben entscheidend, um die Morbidität zu minimieren oder - falls möglich - ganz zu verhindern [65]. Langfristige Outcomeparameter hinsichtlich Gewichtsverlauf und Remission der Komorbiditäten wären insbesondere bei dieser Patientenpopulation wünschenswert, da zurzeit noch nicht vorhanden.

Wenn man sich dem Outcome dieser Operationstechnik widmet, sollten gleichzeitig die typischen Frühkomplikationen kritisch beleuchtet werden.

3.2.2 Frühkomplikation intraabdominelle Infektionen

Die häufigste Frühkomplikation in unserer perioperativen Outcomeanalyse nach Sleeve-Gastrektomie bei Hochrisikopatienten war die Leckage mit einer Rate mit 3 % [123].

Intraabdominelle Infektionen (IAI) nach bariatrischen Eingriffen können zu lebensbedrohlichen Komplikation, einem verlängerten Krankenhausaufenthalt und erhöhten Kosten führen [122, 126]. Falls eine IAI frühzeitig diagnostiziert wird, kann diese wirksam behandelt und die resultierende Morbidität gesenkt werden. Endoskopische Verfahren sind mittlerweile ein fester Bestandteil im interdisziplinären Therapiemanagement. Eine rechtzeitige Detektion ist insbesondere in der Ära von Enhanced-recovery-Programmen mit dem Ziel einer frühzeitigen Entlassung bedeutungsvoll [127].

Klinische Parameter oder bildgebende Verfahren sind in der frühen postoperativen Phase bei adipösen Patienten oft zu unspezifisch, um eine Komplikation zeitnah zu identifizieren [128, 129]. Somit liegt der Fokus primär auf Laborparametern. In der Kolorektalchirurgie ist die Wertigkeit des Parameters CRP bereits gut etabliert [130]. In der bariatrischen Chirurgie hingegen sind die Daten zur Anwendung von CRP noch limitiert und divergent hinsichtlich des Messzeitpunkts, der Sensitivität und der Spezifität [131, 132]. Forschungsergebnisse zur diagnostischen Genauigkeit von CRP-Messungen am ersten postoperativen Tag (POD1) sind rar und die Ergebnisse zum Teil widersprüchlich [132, 133]. Eine Studie mit am zweiten postoperativen Tag bestimmten CRP-Wert hingegen war prädiktiv für sowohl kleinere als auch größere Komplikationen [134, 135].

Einige Studien kamen zu dem Schluss, dass der CRP-Wert am POD1 keinen prädiktiven Wert hat [132, 135]. Munoz et al. untersuchten bei 115 morbid adipösen Patienten, ob die an den ersten beiden postoperativen Tagen gemessenen CRP- und Procalcitoninspiegel septische Komplikationen nach SG vorhersagen können [133]. In ihrer Arbeit war ein CRP-Wert >70 mg/L am POD1 ein guter Prädiktor für septische Komplikationen.

In einer kürzlich bei 208 SG-Patienten durchgeführten Studie konzentrierte sich dieselbe Gruppe speziell auf Leckagen in der Klammerlinie [136]. Ein CRP-Wert >90 mg/L wies dabei mit einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von 90 % auf ein Klammerleck hin.

In unserer Arbeit analysierten wir die Wertigkeit des CRP als prädiktiven Marker einer septischen Komplikation am ersten postoperativen Tag nach elektiver bariatrischer Chirurgie [137]. In die prospektive Observationsstudie wurden 444 konsekutive Patienten mit

laparoskopischer Adipositaschirurgie (SG und RYGB) eingeschlossen. Die CRP-Werte am ersten postoperativen Tag wurden hinsichtlich der Detektion einer frühen postoperativen IAI gemessen und bezüglich eines diskriminierenden Cut-off-Wertes analysiert.

Diese Arbeit bestätigte, dass der CRP Wert ein wichtiger Prädiktor infektiöser Komplikationen in der Adipositas- und metabolischen Chirurgie darstellt. Ein CRP-Wert <70 mg/L hilft dabei, Patienten zu identifizieren, bei denen die Entwicklung einer IAI unwahrscheinlich ist (NPV 95 %), während ein CRP-Wert ≥ 70 mg/L zur Identifizierung von Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer frühen IAI verwendet werden kann.

Der Inflammationsmarker CRP kann folglich als zusätzliches Entlassungskriterium am POD1 verwendet werden, insbesondere bei Patienten mit einer geplanten frühen Entlassung (ERAS) nach bariatrischer Operation. Letztendlich bleibt eine Kombination aus klinischem Verdacht, klinischer Untersuchung, Infektionsparametern und Bildgebung wegweisend für die Diagnose einer IAI.

3.2.3 Venöse Thromboembolie

Eine weitere Frühkomplikation, die analog zu den intraabdominellen Infektionen zu einer erheblichen Morbidität und Mortalität führen kann, ist die venöse Thromboembolie. Adipositas und ihre Komorbiditäten sowie der adipositasspezifische Eingriff selbst sind bekannte Risikofaktoren für eine VTE und das Auftreten einer Lungenembolie oder einer tiefen Beinvenenthrombose [138-141].

Klare Empfehlungen aus prospektiven, randomisierten Studien zu Art, Dosierung und Dauer einer postoperativen pharmakologischen Prophylaxe liegen allerdings nicht vor. Ob die häufig eingesetzten niedermolekularen Heparine bei Patienten dieser Risikopopulation zu einem adäquaten Schutz bei gutem Sicherheitsprofil führen, ist ein viel diskutiertes Thema. Wichtige und nicht oder nur teilweise geklärte Punkte sind dabei die Fragen nach einem adäquaten Wirkstoffspiegel in Kombination mit einer guten Compliance, wobei sowohl das Risiko der Überdosierung (Blutungen) als auch das der Unterdosierung (VTE-Risiko) zu berücksichtigen sind. In zwei Übersichtsarbeiten aus den Jahren 2014 und 2015 wurden einzig zwei randomisiert kontrollierte Studien und eine retrospektive Kohortenstudie mit niedrigem Evidenzlevel zur Beantwortung der Fragestellung, in welcher Dosierung eines LMWH perioperativ bei bariatrischen Patienten wirksam und sicher ist, ausgewertet [142-145]. Hinsichtlich der Endpunkte Thrombosen und Blutungen gab es dabei keine signifikanten Unterschiede. Ein Trend zu erhöhten postoperativen Blutungsereignissen zeigte sich jedoch in der Gruppe mit höherer Dosierung.

Ob insbesondere bei Hochrisikopatienten, bei denen eine verlängerte Thromboseprophylaxe empfohlen wird, ein ausreichender Wirkstoffspiegel niedermolekularer Heparine vorliegt, ist ungenügend untersucht.

Eine vielversprechende Alternative zu den subkutan verabreichten Heparinderivaten bieten direkte oral wirkende Antikoagulantien (DOACs). Im Falle von Rivaroxaban ist zudem keine Dosierungsadaptation aufgrund extremer Körpergewichtsformen erforderlich [146].

DOACs sind zur oralen Thromboseprophylaxe bei Patienten nach einer Knie- oder Hüftoperation zugelassen. In unseren beiden klinischen Arbeiten zu diesem Thema wurden die Auswirkungen adipositaschirurgischer Eingriffe (SG, RYGB) auf den direkten Faktor Xa-Inhibitor Rivaroxaban im prä- und postoperativen Beobachtungszeitraum untersucht [147, 148]. Zum einen zeigten sich frühpostoperativ unabhängig von der chirurgischen Verfahrenswahl (SG oder RYGB) vergleichbare Wirkspiegel über 24 Stunden. Zum anderen gingen wir in einer Folgestudie der Frage nach, welchen Einfluss die physiologischen und anatomischen Veränderungen und der resultierende signifikante Gewichtsverlust bei den beiden operativen Verfahren SG und RYGB auf die Pharmakologie des DOAC Rivaroxaban haben [148]. Interessanterweise stellten wir nach sechs bis acht Monaten keine Resorptionseinschränkungen sowie keine Veränderungen der anderen PK-Parameter fest.

Das pharmakologische Profil von Rivaroxaban wurde durch ein hohes Gewicht (im Mittel BMI $>40 \text{ kg/m}^2$) oder durch die bariatrischen, zum Teil malabsorptiven Eingriffe selbst nicht beeinflusst; anhand der bisher limitierten Datenlage scheint es somit nicht notwendig zu sein, die Dosierung von Rivaroxaban bei bariatrischen Patienten anzupassen [149].

Mahlmann et al. kamen bei ihrer Untersuchung bei einer therapeutischen Dosierung von Rivaroxaban (20 mg) zu einem ähnlichen Schluss [150]. Rottenstreich et al. hingegen untersuchten bei 18 postbariatrischen Patienten mit DOACs in therapeutischer Dosierung die mutmaßlichen DOAC Spitzenspiegel, indem die DOAC-Konzentration zu einem fixen, vom jeweiligen DOAC abhängigen Zeitpunkt (t_{\max}) gemessen wurde [151]. Die meisten Patienten wiesen einen signifikant niedrigeren Spitzenspiegel als erwartet auf; dieses betraf vor allem Patienten nach einer Sleeve-Gastrektomie. Rottenstreich et al. postulierten, dass dies die Folge einer verringerten Resorption des Medikaments im Magen nach Reduktion der Magenoberfläche sei [151]. Wahrscheinlichere Ursache ist aber das Verpassen des tatsächlichen Spitzenspiegels bei einem einmaligen Messzeitpunkt, da t_{\max} von Patient zu Patient unterschiedlich ist und somit bei einmaliger Messung tendenziell deutlich zu tiefe Spiegel gemessen werden [152].

Da die Datenlage zur Verwendung von DOAC bei morbid adipösen Patienten noch unzureichend ist, veröffentlichte das Wissenschafts- und Standardisierungskomitee der ISTH im Jahre 2016 eine Leitlinie mit der Empfehlung, bei Patienten mit einem BMI $>40 \text{ kg/m}^2$ oder einem Gewicht $>120 \text{ kg}$ Tal- und Spitzenwirkspiegel von DOACs zu messen [91].

Unsere zurzeit laufende endpunktorientierte Phase 2-Studie BARIVA (Rivaroxaban as Thrombosis Prophylaxis in Bariatric Surgery -ClinicalTrials.gov: NCT03522259) wird in naher Zukunft weitere Ergebnisse im Hinblick auf die klinische Wirksamkeit und die Sicherheit bei der Anwendung des DOAC Rivaroxaban bei bariatrischen Patienten bringen.

3.3 Langzeiteffekte

Bis vor kurzer Zeit galt der Roux-en-Y-Magenbypass als das bariatrische Standardverfahren. Die Sleeve-Gastrektomie wird aber trotz fehlender Langzeitdaten bemerkenswerterweise weltweit am häufigsten durchgeführt [42].

Kurz- und mittelfristige Resultate des Verfahrens waren Erfolg versprechend, doch man muss berücksichtigen, dass nur wenige randomisierte Studien den Effekt der beiden operativen Verfahren im direkten Vergleich über einen längeren Beobachtungszeitraum von mindestens fünf Jahren untersucht haben.

So stellte sich uns in der prospektiv randomisierten SM-BOSS-Studie die Frage, ob es nach fünf Jahren zwischen der Sleeve-Gastrektomie und dem Roux-en-Y Magenbypass einen Gewichtsunterschied (primärer Endpunkt) gab [19]. Sekundäre Endpunkte dieser Schweizer Studie waren Unterschiede in Bezug auf Veränderungen der Komorbiditäten und der Lebensqualität sowie die Begleitphänomene im Kurz- und Langzeit-Follow-up beider Eingriffe.

3.3.1 Gewichtsverlauf und Komorbiditäten

Wir kamen zusammenfassend zu dem Schluss, dass es zwischen den beiden Verfahren fünf Jahre postoperativ keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Gewichtsabnahme gab. Nach SG fand sich ein „excess Body-Mass-Index loss“ von 61,1 %, nach RYGB einer von 68,3 % ($p = 0,22$) [19].

Die genannten Ergebnisse zeigten Parallelen zur zeitgleich veröffentlichten finnischen SLEEVEPASS-Studie [68], in der jeweils 120 Patienten einen SG oder einen RYGB erhalten hatten und in der die Unterschiede hinsichtlich des Gewichtsverlustes, der Veränderungen der Komorbiditäten, der Steigerung der Lebensqualität und der Komplikationen beider Verfahren ebenso miteinander verglichen wurden. Der Prozentanteil des EWL betrug fünf Jahre nach SG 49 % und nach RYGB 57 %. Eine Überlegenheit eines der beiden Verfahren in Bezug auf den Gewichtsverlust fünf Jahre postoperativ wurde analog zu unseren Ergebnissen nicht erreicht.

Im Gegensatz dazu beschrieben zwei Metaanalysen eine größere Gewichtsabnahme durch einen Roux-en-Y Magenbypass [153, 154]. Beide Metaanalysen umfassten jedoch hauptsächlich nichtrandomisierte Publikationen ohne adäquate Kontrollgruppen. Außerdem hatten die wenigen eingeschlossenen randomisierten Studien entweder eine kürzere Nachbeobachtungszeit oder schlossen im Vergleich zur aktuellen Studie weniger Patienten ein.

Nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren zeigte sich für die beiden Eingriffe auch kein statistisch signifikanter Unterschied in der Behandlung der meisten adipositasassoziierten Begleiterkrankungen, zum Beispiel T2DM, Dyslipidämie und arterielle Hypertonie.

Im SLEEVEPASS-Trial [68] und im SM-BOSS-Trial [19] zeigten sich im Verlauf vor allem keine signifikanten Unterschiede in der T2DM-Remission der beiden genannten Interventionen.

Obwohl die bariatrische Chirurgie als eine potente Behandlungsoption bei Patienten mit Adipositas und T2DM anerkannt ist, sind die Unterschiede zwischen den verfügbaren operativen Interventionen hinsichtlich Effizienz zur Besserung der Stoffwechselsituation (glykämische Kontrolle) bei Patienten mit und ohne T2DM noch unzureichend. Die dreiarmige STAMPEDE Studie [18] mit einer fünfjährigen Nachbeobachtung zeigte, dass die Adipositaschirurgie im Gegensatz zur medizinischen konservativen Therapie in vielen Fällen zu einer lang anhaltenden Remission des T2DM und verschiedener kardiovaskulärer Risikoparameter führte sowie die Lebensqualität positiv beeinflusste.

Zwar wurde hinsichtlich des primären Endpunktes (HbA_{1c} -Wert $\leq 6,0\%$ mit oder ohne medikamentöse Diabetestherapie) zwischen SG und RYGB kein signifikanter Unterschied erreicht; doch zeigte sich bei sekundären Endpunkten, zum Beispiel der Anzahl der antidiabetischen Medikamente, eine Überlegenheit des Roux-en-Y Magenbypasses gegenüber der Sleeve-Gastrektomie. Fünf Jahre postoperativ fand sich in der RYGB-Gruppe in 45 %, in der SG-Gruppe nur in 25 % eine komplette Remission (normaler HbA_{1c} ohne antidiabetische Medikation) des T2DM.

Zu einem ähnlichen Resultat kamen Zhang et al. in einer Metaanalyse, womit sie einen signifikanten Vorteil für den RYGB im Vergleich zur SG bezüglich der T2DM-Remissionsrate (Odds Ratio [OR] = 3,29, 95 %-Konfidenzintervall [CI] = 1,98 bis 5,49, $p < 0,001$; [30]) bestätigten.

Die Langzeitremissionsrate einer vorbestehenden leichten bis milden Verlaufsform des T2DM war auch in der Studie von Aminian et al. nach intestinalen Bypassverfahren bei noch ausreichender Pankreasfunktion insgesamt höher als nach einer SG [70]. Bei Patienten mit schweren Formen des T2DM und der damit verbundenen schlechten funktionellen β -Zell-Reserve empfahlen die Autoren allerdings eine SG als metabolische Operation der Wahl bei insgesamt weniger riskantem Verfahren.

Insgesamt zeigten Yu et al. in einer Metaanalyse fünf Jahre nach SG in 61 % der Fälle eine Remission des T2DM, nach RYGB in 74 % und nach einer biliopankreatischen Diversion mit „duodenal switch“ in 99 %, die damit die effektivste Methode darstellte [155]. Mit den erwähnten Eingriffen in dieser Reihenfolge nimmt jedoch auch die perioperative und langfristige Morbidität zu [49]. Obwohl keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Verfahren hinsichtlich ihrer antidiabetischen Wirkung in der SM-BOSS-Studie gefunden wurden, erlaubt unsere Arbeit keine eindeutigen Schlussfolgerungen bezüglich der Diabetesremission, da diese Fragestellung nur als sekundärer exploratorischer Endpunkt untersucht wurde.

Zukünftig sollten deswegen prospektiv randomisierte Studien konzipiert werden, welche die Standardoperationen SG und RYGB mit konservativen Behandlungsansätzen in Bezug auf eine Reduktion harter makro- und mikroangiopathischer Endpunkte (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) vergleichen.

3.3.2 Reflux

Während für die Sleeve-Gastrektomie die Erkenntnisse zu den metabolischen Auswirkungen als gut bezeichnet werden können, ist die Datenlage hinsichtlich gastroösophagealer Refluxerkrankungen und ihrer Folgen (Ösophagitis, Barrett-Metaplasien, klinische Ausprägung etc.) noch nicht hinreichend untersucht.

In unserer SM-BOSS-Arbeit zeigte sich fünf Jahre postoperativ hinsichtlich Remission der Refluxsymptome eine signifikante Überlegenheit für die RYGB-Gruppe im Vergleich zur SG-Gruppe ($p = 0,002$), in der sogar eine signifikante Verschlechterung der Symptome ($p = 0,006$) nachgewiesen werden konnte [19]. Nur 25 % der Patienten mit präoperativem Reflux waren in der SG-Gruppe postoperativ beschwerdefrei. Bei 33 % der Patienten kam es zu einer Verschlechterung der Symptomatik. Darüber hinaus entwickelten weniger Patienten eine neu aufgetretene (De-novo) GERD-Symptomatik nach RYGB (10,7 %) als nach SG (31,6 %).

Inwieweit ein präoperativer asymptomatischer Reflux für einen De-novo-Reflux nach SG verantwortlich war, war Gegenstand in einer unserer Folgestudien. Im Gegensatz zur SM-BOSS-Studie war in dieser Arbeit eine symptomatische GERD durch die Erweiterung der funktionellen Untersuchungstechniken (pH-Manometrie, Gastroskopien) nämlich besser definiert [156]. Ein wichtiger Aspekt, denn in vielen anderen Studien werden unterschiedliche Kriterien zur Bestimmung einer GERD herangezogen. Eine Korrelation der Symptome mit der Prävalenz einer GERD, einer Ösophagitis oder eines Barrett-Ösophagus konnte zudem nicht gezeigt werden [98, 157], was durch unsere Arbeit ebenso bestätigt werden konnte. Das klinische Beschwerdebild ist somit als „Screeningmethode“ vermutlich in der Praxis nicht ausreichend. Innerhalb eines dreijährigen Nachbeobachtungszeitraums wurden bei mehr als der Hälfte aller 222 Patienten eine Refluxerkrankung und bei 73 % der untersuchten adipösen Patienten nach SG sogar De-novo-Refluxsymptome diagnostiziert. Von den 25 % der Patienten mit einer präoperativen asymptomatischen GERD waren 66 % postoperativ symptomatisch.

Bedenklich in diesem Zusammenhang ist nämlich die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus, denn GERD ist ein primärer Risikofaktor für einen Barrett-Ösophagus. In einer italienischen Studie wurde bei asymptomatischen Patienten fünf Jahre nach SG eine hohe Inzidenzrate von 17 % Barrett-Metaplasien diagnostiziert [98]. Der Grad der Dysplasie und die Barrett-Länge beeinflussen dabei die neoplastische Progression [158, 159]. Felsenstein und Koautoren publizierten zudem kürzlich in einem Zehnjahres-Follow-up nach SG bei 11 bis 16 % der Patienten Barrettveränderungen des Ösophagus.

Die Gründe für diese Verschlechterung des Refluxes nach SG bleiben aktuell noch spekulativ. Stenard und Iannelli liefern diesbezüglich gute Ansätze und setzten sich in einer lesenswerten Übersichtsarbeit [27] mit den Mechanismen auseinander, die nach SG zu einer Verschlechterung oder Verbesserung einer vorbestehenden GERD bzw. zu einer De-novo-Refluxerkrankung führen können.

Da eine Diskrepanz zwischen den Symptomen und dem Vorhandensein/Ausmaß einer Ösophagitis besteht, sollten des Weiteren eine verbesserte präoperative funktionelle Evaluation mit 24-h-Impedanzmessungen und regelmäßige endoskopische postoperative

Nachkontrollen mehr Verbreitung finden [160] und die kontinuierliche PPI-Therapie in der Langzeitnachbeobachtung untersucht werden.

Eine vielversprechende alternative GERD-Therapie könnte in Konsequenz eine Elektrostimulation des unteren Ösophagussphinkters darstellen, der auch in der Genese der Refluxerkrankung nach SG eine entscheidende Rolle spielt [94]. Borbély et al. konnten durch diese kontinuierliche Stimulation des Sphinkters bei einer kleinen Anzahl von Patienten nach SG nach 12 Monaten eine deutliche Verbesserung der Reflux-Erkrankung demonstrieren [161].

Um die Auswirkungen der gastroösophagealen Refluxkrankheit und der Barrett-Metaplasien des Ösophagus besser zu evaluieren, sind Analysen mit längerem Zeitverlauf und weitere prospektive Studien anhand einheitlicher Konsensuskriterien (zum Beispiel Lyon-Kriterien [162]) und Untersuchungen des Einflusses der Operationstechnik und anderer assoziierter Faktoren wie Bougie-Größe und begleitender Hiatushernierepair erforderlich.

3.3.3 Re-Operation

Neben der Refluxerkrankung wird auch zunehmend die primäre Indikation zur SG hinsichtlich inadäquater Gewichtsabnahme oder neuerlicher Gewichtszunahme (nach zwei Jahren) [67] und der damit verbundenen Rate an endoskopischen Interventionen oder Konversionsoperationen in intestinale Bypassverfahren im postoperativen Verlauf kontrovers diskutiert.

In der SM-BOSS-Studie waren die Interventionen, die eine chirurgische oder endoskopische Revision der beiden operativen Verfahren innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Operation erforderlich machten, nicht unterschiedlich. Die Rate an Re-Operationen betrug 15,8 % in der SG-Gruppe und 22,1 % in der RYGB-Gruppe [19]. Der häufigste Grund für eine Re-Operation nach der Sleeve-Gastrektomie war eine GERD, gefolgt von einer unzureichenden Gewichtsabnahme.

In der Zehnjahresnachuntersuchungsstudie von Felsenreich sowie Arman und Mitarbeitern bestätigten sich diese Ergebnisse [99, 109]. Insgesamt wurde in der Studie von Felsenreich und Koautoren ein Drittel der 103 eingeschlossenen Patienten reoperiert: davon zwei Drittel wegen einer erneuten Gewichtszunahme und ein Drittel aufgrund von Reflux-Beschwerden. In der Arbeit von Arman wurde eine Konversionsrate von 25 % beschrieben.

Ein möglicher Grund für eine sekundäre Gewichtszunahme war dabei eine Dilatation des Schlauchmagens, was in der Gruppe von Felsenreich et al. bei 57 % der Patienten auftrat. Man muss allerdings berücksichtigen, dass für die Gewichtszunahme die primär verwendete chirurgische Technik der SG als eine mögliche Ursache zur Diskussion gestellt werden sollte. Diesbezüglich ist es wichtig zu erwähnen, dass man neuerdings dazu übergegangen ist, die Resektion näher am Pylorus zu beginnen. Nach Antrumresektion war bei der SG laut einer Metanalyse von Mc Glone et al. der Gewichtsverlust signifikant größer als nach antrumerhaltender Resektion des Magens, sodass die in den früheren Studien verbreitete antrumerhaltende Resektionstechnik heute eher seltener Verwendung findet [163].

Vorbestehende psychische Störungen sind ebenso Faktoren, die mit einem geringeren Gewichtsverlust oder einem weight regain assoziiert sein können [164]. Bei ungenügendem Gewichtsverlust oder einer erneuten Gewichtszunahme nach einer Sleeve-Gastrektomie bestehen operationstechnisch diverse Möglichkeiten: von der erneuten Schlauchmagenbildung (Re-SG) bis hin zur Konversion in alle verschiedenen Bypasstypen [66]. Diese stellen nach einer entsprechenden Risiko-Nutzen-Analyse durch eine multidisziplinäre Teamevaluation eine sinnvolle Therapieoption dar. Eine Konversion in einen BPD-DS führte, wie historisch bedingt vorgesehen, erwartungsgemäß zu den besten Gewichtsreduktionen, wies allerdings eine hohe Morbiditätsrate auf. Derzeit lässt sich allerdings nicht sicher klären, welcher Eingriff am nachhaltigsten ist, weil entsprechende Langzeitdaten fehlen. Eine geeignete Therapiemaßnahme bei der Behandlung des therapierefraktären Refluxes nach SG ist ein Verfahrenswechsel zu einem Roux-en-Y Magenbypass [116, 165]. Dieser zeigt bei stark adipösen Patienten mit bestehender Refluxproblematik primär bessere Resultate als eine chirurgische Fundoplikatio [103]. In der SM-BOSS-Studie konnten die meisten Symptome des gastroösophagealen Refluxes konservativ mit PPI behandelt werden [19]. Bei fast 10 % der Patienten war die medikamentöse Behandlung jedoch unzureichend und die Sleeve-Gastrektomie musste auf einen Roux-en-Y-Magenbypass konvertiert werden.

Zwischen Januar 2009 und Juli 2013 wurden dazu in unserer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie insgesamt 64 Patienten identifiziert, die einen Konversions-Roux-en-Y Magenbypass nach insuffizienten SG Ergebnissen hinsichtlich Gewichtsverlust und Reflux erhalten haben [114]. Die Konversionsrate nach SG auf einen Magenbypass lag bei 19,7 %. Ziel der Studie war es, den Gewichtsverlust und die adipositasassoziierten Begleiterkrankungen nach einer mindestens dreijährigen Nachbeobachtung nach SG zu untersuchen. Übereinstimmend mit der Analyse von Mahawar et al. [166] konnten wir demonstrieren, dass die Re-Operation zu einem Umwandlungsbypass (Revisions-Roux-en-Y-Magenbypass, rRYGB) zwar zu einer signifikanten Gewichtsabnahme führte, diese im Vergleich zum primären Eingriff allerdings geringer ausfiel. Die Verbesserung koexistierender Komorbiditäten war in beiden Verfahren allerdings ähnlich. Somit konnten wir festhalten, dass der rRYGB ein zuverlässiges Verfahren ist, um den Reflux und die Gewichtszunahme adäquat zu therapieren.

Welches operative Verfahren in Zukunft die größte Rate an Re-Operationen aufweist und welches Verfahren als Revisionseingriff gewählt werden sollte, lässt sich derzeit nicht sicher beurteilen [166, 167]. Die Entscheidung für das voraussichtlich Erfolgsversprechende metabolische Verfahren richtet sich nach den individuellen medizinischen Begleiterkrankungen und Risiken des Patienten und sollte multidisziplinär erörtert werden. Hochwertige Studien mit höheren Fallzahlen sollten abgewartet werden, um zu einem validen Urteil zu kommen.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Die Adipositas- und die metabolische Chirurgie haben sich in den letzten Jahren und Jahrzehnten als effektive Therapieformen der morbiditen Adipositas erwiesen. Dabei stehen zusätzlich zur eindrucklichen Gewichtsreduktion mit metabolischen Veränderungen eine Verbesserung assoziierter Komorbiditäten, eine Erhöhung der Lebensqualität sowie eine Verlängerung der Lebenserwartung im Fokus.

In der jungen Geschichte der bariatrischen Chirurgie sind unterschiedliche vielversprechende Verfahren beschrieben worden. Der Roux-en-Y Magenbypass ist die adipositaschirurgische beziehungsweise metabolische Operationsmethode, zu der es die meisten Langzeitdaten gibt. Die Sleeve-Gastrektomie als „Stand-alone-Verfahren“ ist das aktuell weltweit am meisten angewendete primäre Operationsverfahren. Die Evidenz zu Vor- und Nachteilen im Langzeitverlauf ist jedoch nicht sehr gut.

Diese Arbeit stellt anhand ausgewählter eigener Publikationen einen aktuellen Überblick über die Auswirkungen der Sleeve-Gastrektomie im sowohl kurzen als auch im langen Beobachtungszeitraum dar. Die Arbeiten stellen die Basis für eine Optimierung sowohl der aktuellen Behandlung als auch der Entwicklung von weiteren Studien zur Verbesserung der perioperativen sowie der Langzeitbehandlung dar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Sleeve-Gastrektomie bei geringer Morbidität und Mortalität zu einem nachhaltigen Gewichtsverlust und zur Besserung oder Remission der meisten assoziierten Komorbiditäten wie dem metabolischen Syndrom führt.

Aufgrund des guten Risiko-Nutzen-Verhältnisses ist der Eingriff auch bei Hochrisikopatienten mit massiver Adipositas ($\text{BMI} > 50 \text{ kg/m}^2$) und erheblicher Schwere der Begleit- und Folgeerkrankungen (T2DM, kardiorespiratorische Einschränkungen, Leberzirrhose) oder speziellen Therapien (Immunsuppression) ohne relevante Erhöhung des perioperativen Risikos schnell und technisch sicher umsetzbar.

Im Sinne eines Stufenkonzeptes kann das Verfahren bei ungenügendem Gewichtsverlust oder Rezidiv von Komorbiditäten dabei als primärer Schritt bei Hochrisikopatienten, bei der Versorgung von Narbenhernien und im hohen BMI-Bereich für eine zweistufige operative Intervention (SG-Korrektur oder Konversion in ein intestinales Bypassverfahren) eingesetzt werden.

Im Gegensatz zu den Bypassverfahren hat die Sleeve-Gastrektomie eine geringere perioperative Morbidität; intraabdominelle Abszesse/Klammernahtinsuffizienzen oder venöse Thromboembolien stellen als bedeutende Frühkomplikationen aber weiterhin einen wesentlichen Faktor für lebensbedrohliche Komplikationen dar. Die frühzeitige Detektion und Einleitung einer entsprechenden Therapie ist deshalb von großer Bedeutung.

In der Ära der Laparoskopie und der frühen Entlassung der Patienten hat sich dabei der Inflamationsmarker CRP als ein akkurater Parameter in der Früherkennung von intraabdominellen Abszessen am ersten postoperativen Tag herausgestellt.

Hinsichtlich der venösen Thromboembolie ist die Datenlage zur effektivsten Prophylaxe postoperativ nicht einheitlich. Aktuell besteht keine hochwertige Evidenz bezüglich des Typs

der medikamentösen Prophylaxe, der optimalen Dosierung und der Dauer der in der Regel mit niedrigmolekularem Heparin durchgeführten Antikoagulation. Der Einsatz von direkten oralen Antikoagulantien zur thromboembolischen Prophylaxe war in unseren beiden prospektiven Studien vielversprechend. Sowohl frühpostoperativ als auch nach signifikanter Gewichtsabnahme im Verlauf zeigten sich keine Resorptionseinschränkungen nach Sleeve-Gastrektomie. Der hohe BMI hatte zudem keinen Einfluss auf die Wirkstoffspiegel. Studien mit klinischen Endpunkten zur prophylaktischen Antikoagulation mit DOAC nach bariatrischen Eingriffen laufen und die Resultate werden mit Spannung erwartet.

Die Evidenz für die Standardverfahren SG und RYGB nimmt kontinuierlich zu. So konnten wir in unserer prospektiv-randomisierten SM-BOSS-Studie zeigen, dass sich nach einer Beobachtungszeit von fünf Jahren für die beiden Verfahren im direkten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied im erzielten Gewichtsverlust sowie in der Behandlung der meisten Komorbiditäten feststellen ließ. Lediglich bei der gastroösophagealen Refluxerkrankung zeigte sich in unserer SM-BOSS-Studie eine signifikante Überlegenheit der RYGB-Operation gegenüber der Sleeve-Gastrektomie. Die Raten eines De-novo-GERD nach SG waren signifikant höher als nach RYGB. Diese Resultate konnten in einer eigenen retrospektiven Folgestudie verifiziert werden, wobei mehr als die Hälfte aller eingeschlossenen Patienten nach einer SG an einer Refluxerkrankung litt. Die meisten Patienten mit präoperativ asymptomatischer GERD wurden symptomatisch und entwickelten De-novo-Refluxsymptome. Alarmierend sind in diesem Zusammenhang kürzlich publizierte Resultate, die Inzidenzraten von De-novo-Barrett-Metaplasien bis zu 17 % bei asymptomatischen Patienten nach SG zeigten. Auf die Refluxerkrankung sollte dementsprechend anhand von erweiterten funktionellen oder endoskopischen Untersuchungstechniken ein besonderes Augenmerk gelegt werden.

Die Zukunft wird ferner aufzeigen, ob die Frequenz von Re-Operationen nach SG aufgrund von Reflux, Wiederauftreten von Komorbiditäten oder einer unzureichenden Gewichtsabnahme respektive neuerlichem Gewichtsanstieg zunehmen wird. In einer eigenen Arbeit lag die Konversionsrate nach SG auf einen Magenbypass bei fast 20 %. Dabei zeigte sich der Konversionsbypass im Langzeit-Follow-up hinsichtlich der Remission des Refluxes und des Gewichtsverlustes als ein geeignetes Therapieverfahren. Die durchaus hohen Raten an endoskopischen Interventionen oder Revisionsoperationen im Langzeitverlauf nach RYGB aufgrund von inneren Hernien, dem Dumping-Syndrom oder Cholezystolithiasis und einer unklaren abdominalen Beschwerdesymptomatik dürfen hierbei ebenso nicht unterschätzt werden.

Ein besseres Verständnis bezüglich sowohl der positiven Effekte der SG (Gewichtsverlust, metabolische Verbesserungen, kardiovaskuläre Protektion, Minimierung des Krebsrisikos) als auch der Komplikationen (GERD, Barrett-Ösophagus) wird nur durch die Verfügbarkeit von Resultaten aus Langzeitstudien möglich sein. Dadurch werden wir einen noch besseren Überblick über anhaltende Behandlungsergebnisse gewinnen, um das Outcome für unsere Patienten kontinuierlich zu verbessern.

5. LISTE DER AUSGEWÄHLTEN ORIGINALARBEITEN

1. **Perioperative outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy for high-risk patients.**

Borbély Y, Juilland O, Altmeier J, **Kröll D**, Nett PC. *Surg Obes Relat Dis.* 2017 Feb;13(2):155-160. doi: 10.1016/j.soard.2016.08.492

2. **C-Reactive Protein on Postoperative Day 1: a Predictor of Early Intra-abdominal Infections After Bariatric Surgery.**

Kröll D, Nakhostin D, Stirnimann G, Erdem S, Haltmeier T, Nett PC, Borbély YM. *Obes Surg.* 2018 Sep;28(9):2760-2766. doi: 10.1007/s11695-018-3240-x.

3. **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban in obese patients prior to and after bariatric surgery.**

Kröll D*, Stirnimann G*, Vogt A, Lai DLL, Borbély YM, Altmeier J, Schädelin S, Candinas D, Alberio L, Nett PC. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Jul;83(7):1466-1475. doi: 10.1111/bcp.13243.

4. **Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients with Morbid Obesity. The SM-BOSS Randomized Clinical Trial.**

Peterli R, Wölnerhanssen BK, Peters T, Vetter D, **Kröll D**, Borbély Y, Schultes B, Beglinger C, Drewe J, Schiesser M, Nett P, Bueter M. *JAMA.* 2018;319(3):255-265. doi:10.1001/jama.2017.20897

5. **De novo gastroesophageal reflux disease after sleeve gastrectomy: role of preoperative silent reflux.**

Borbély Y, Schaffner E, Zimmermann L, Huguenin M, Plitzko G, Nett P, **Kröll D**. *Surg Endosc.* 2019 Mar;33(3):789-793. doi: 10.1007/s00464-018-6344-4.

6. **Three-Year Outcomes of Revisional Laparoscopic Gastric Bypass after Failed Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Case-Matched Analysis.**

Malinka T Zerkowski J, Katharina I, Borbély YM, Nett P, **Kröll D**. *Obes Surg.* 2017 Sep;27(9):2324-2330. doi: 10.1007/s11695-017-2631-8.

*geteilte Erstautorenschaft

6. LITERATURANGABEN

1. Ng, M., et al., Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014. **384**(9945): p. 766-81.
2. Schauer, D. P., et al., Bariatric Surgery and the Risk of Cancer in a Large Multisite Cohort. *Ann Surg*, 2019. **269**(1): p. 95-101.
3. Prospective Studies, C., et al., Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 2009. **373**(9669): p. 1083-96.
4. Sjostrom, L., et al., Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*, 2007. **357**(8): p. 741-52.
5. Moussa, O. M., et al., *Mortality of the Severely Obese: A Population Study*. *Ann Surg*, 2019. **269**(6): p. 1087-1091.
6. Fontaine, K. R., et al., *Years of life lost due to obesity*. *JAMA*, 2003. **289**(2): p. 187-93.
7. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) u. a., Hrsg. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Version 2.0 04/2014
8. Bray, G.A., et al., *Management of obesity*. *Lancet*, 2016. **387**(10031): p. 1947-56.
9. Anderson, J. W., et al., *Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies*. *Am J Clin Nutr*, 2001. **74**(5): p. 579-84.
10. Look, A. R. G., et al., Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013. **369**(2): p. 145-54.
11. AWMF, S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen. Version 2.3 (Februar 2018) AWMF-Register Nr.088-001.
12. Mechanick, J. I., et al., Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)*, 2013. **21 Suppl 1**: p. S1-27.
13. Barrichello, S., et al., Endoscopic sleeve gastropasty in the management of overweight and obesity: an international multicenter study. *Gastrointest Endosc*, 2019. **90**(5): p. 770-780.
14. Alqahtani, A., et al., Short-term outcomes of endoscopic sleeve gastropasty in 1000 consecutive patients. *Gastrointest Endosc*, 2019. **89**(6): p. 1132-1138.
15. Fayad, L., et al., Endoscopic sleeve gastropasty versus laparoscopic sleeve gastrectomy: a case-matched study. *Gastrointest Endosc*, 2019. **89**(4): p. 782-788.
16. Colquitt, J. L., K. Pickett, and E. Loveman, *Surgery for weight loss in adults*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014.
17. Yan, Y., et al., Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Medical Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus in Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(17): p. e3462.

18. Schauer, P. R., et al., Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*, 2017. **376**(7): p. 641-651.
19. Peterli, R., et al., Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients With Morbid Obesity: The SM-BOSS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018. **319**(3): p. 255-265.
20. Tan, T., et al., The Effect of a Subcutaneous Infusion of GLP-1, OXM, and PYY on Energy Intake and Expenditure in Obese Volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017. **102**(7): p. 2364-2372.
21. McCarty, T. R., P. Jirapinyo, and C. C. Thompson, Effect of Sleeve Gastrectomy on Ghrelin, GLP-1, PYY, and GIP Gut Hormones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*, 2019.
22. Garruti, G., et al., Cross-Talk Between Bile Acids and Gastro-Intestinal and Thermogenic Hormones: Clues from Bariatric Surgery. *Ann Hepatol*, 2017. **16 Suppl 1**: p. p68-S82.
23. Seeley, R. J., A. P. Chambers, and D. A. Sandoval, The role of gut adaptation in the potent effects of multiple bariatric surgeries on obesity and diabetes. *Cell Metab*, 2015. **21**(3): p. 369-78.
24. Miras, A. D. and C. W. le Roux, *Metabolic Surgery in a Pill*. *Cell Metab*, 2017. **25**(5): p. 985-987.
25. Kalinowski, P., et al., Ghrelin, leptin, and glycemic control after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass-results of a randomized clinical trial. *Surg Obes Relat Dis*, 2017. **13**(2): p. 181-188.
26. Sweeney, T. E. and J. M. Morton, The human gut microbiome: a review of the effect of obesity and surgically induced weight loss. *JAMA Surg*, 2013. **148**(6): p. 563-9.
27. Wahlstrom, A., et al., Induction of farnesoid X receptor signaling in germ-free mice colonized with a human microbiota. *J Lipid Res*, 2017. **58**(2): p. 412-419.
28. Wahlstrom, A., et al., Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab*, 2016. **24**(1): p. 41-50.
29. Abbott, C. R., et al., The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Res*, 2005. **1044**(1): p. 127-31.
30. Gautron, L., J. F. Zechner, and V. Aguirre, *Vagal innervation patterns following Roux-en-Y gastric bypass in the mouse*. *Int J Obes (Lond)*, 2013. **37**(12): p. 1603-7.
31. Angeles, P. C., et al., The influence of bariatric surgery on oral drug bioavailability in patients with obesity: A systematic review. *Obes Rev*, 2019. **20**(9): p. 1299-1311.
32. le Roux, C. W., et al., Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg*, 2007. **246**(5): p. 780-5.
33. Rubino, F., et al., Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Surg Obes Relat Dis*, 2016. **12**(6): p. 1144-62.

34. Jakobsen, G. S., et al., Association of Bariatric Surgery vs Medical Obesity Treatment With Long-term Medical Complications and Obesity-Related Comorbidities. *JAMA*, 2018. **319**(3): p. 291-301.
35. Miras, A. D., et al., Obesity surgery makes patients healthier and more functional: real world results from the United Kingdom National Bariatric Surgery Registry. *Surg Obes Relat Dis*, 2018. **14**(7): p. 1033-1040.
36. Billeter, A. T., et al., Meta-analysis of metabolic surgery versus medical treatment for microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Surg*, 2018. **105**(3): p. 168-181.
37. Arterburn, D. E., et al., Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA*, 2015. **313**(1): p. 62-70.
38. American Diabetes, A., 7. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 2018. **41**(Suppl 1): p. S65-S72.
39. Mingrone, G., et al., Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2015. **386**(9997): p. 964-73.
40. Adams, T. D., et al., *Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(12): p. 1143-1155.
41. Brethauer, S. A., et al., Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*, 2013. **258**(4): p. 628-36; discussion 636-7.
42. Angrisani, L., et al., IFSO Worldwide Survey 2016: Primary, Endoluminal, and Revisional Procedures. *Obes Surg*, 2018. **28**(12): p. 3783-3794.
43. Campos, G. M., et al., Changes in Utilization of Bariatric Surgery in the United States From 1993 to 2016. *Ann Surg*, 2020. **271**(2): p. 201-209.
44. Belachew, M., P. H. Belva, and C. Desaive, Long-term results of laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid obesity. *Obes Surg*, 2002. **12**(4): p. 564-8.
45. Wittgrove, A. C., G. W. Clark, and L. J. Tremblay, *Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y: Preliminary Report of Five Cases*. *Obes Surg*, 1994. **4**(4): p. 353-357.
46. Lonroth, H., et al., Laparoscopic gastric bypass. Another option in bariatric surgery. *Surg Endosc*, 1996. **10**(6): p. 636-8.
47. Prachand, V. N., R. T. Davee, and J. C. Alverdy, Duodenal switch provides superior weight loss in the super-obese (BMI > or =50 kg/m²) compared with gastric bypass. *Ann Surg*, 2006. **244**(4): p. 611-9.
48. Risstad, H., et al., Five-year outcomes after laparoscopic gastric bypass and laparoscopic duodenal switch in patients with body mass index of 50 to 60: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*, 2015. **150**(4): p. 352-61.
49. Buchwald, H., et al., Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*, 2009. **122**(3): p. 248-256 e5.
50. Hedberg, J., J. Sundstrom, and M. Sundbom, Duodenal switch versus Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: systematic review and meta-analysis of weight results, diabetes resolution and early complications in single-centre comparisons. *Obes Rev*, 2014. **15**(7): p. 555-63.

51. Laurenus, A., et al., Laparoscopic biliopancreatic diversion/duodenal switch or laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for super-obesity-weight loss versus side effects. *Surg Obes Relat Dis*, 2010. **6**(4): p. 408-14.
52. Caiazzo, R., et al., Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg*, 2014. **260**(5): p. 893-8; discussion 898-9.
53. Purnell, J. Q., et al., Type 2 Diabetes Remission Rates After Laparoscopic Gastric Bypass and Gastric Banding: Results of the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery Study. *Diabetes Care*, 2016. **39**(7): p. 1101-7.
54. Carandina, S., et al., Long-Term Outcomes of the Laparoscopic Adjustable Gastric Banding: Weight Loss and Removal Rate. A Single Center Experience on 301 Patients with a Minimum Follow-Up of 10 years. *Obes Surg*, 2017. **27**(4): p. 889-895.
55. Carlin, A. M., et al., The comparative effectiveness of sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding procedures for the treatment of morbid obesity. *Ann Surg*, 2013. **257**(5): p. 791-7.
56. Osland, E., et al., Diabetes improvement and resolution following laparoscopic vertical sleeve gastrectomy (LVSG) versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) procedures: a systematic review of randomized controlled trials. *Surg Endosc*, 2017. **31**(4): p. 1952-1963.
57. Wang, M. C., et al., Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy for obese patients with Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Surg*, 2015. **81**(2): p. 166-71.
58. Berger, E. R., et al., Prevalence and Risk Factors for Bariatric Surgery Readmissions: Findings From 130,007 Admissions in the Metabolic and Bariatric Surgery Accreditation and Quality Improvement Program. *Ann Surg*, 2018. **267**(1): p. 122-131.
59. Robert, M., et al., Efficacy and safety of one anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for obesity (YOMEGA): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*, 2019. **393**(10178): p. 1299-1309.
60. American Society for, M. and C. Bariatric Surgery Clinical Issues, ASMBS updated position statement on prophylactic measures to reduce the risk of venous thromboembolism in bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis*, 2013. **9**(4): p. 493-7.
61. O'Kane, M., et al., Guidelines for the follow-up of patients undergoing bariatric surgery. *Clin Obes*, 2016. **6**(3): p. 210-24.
62. Marceau, P., S. Biron, and R. A. Bourque, *Biliopancreatic diversion with a new type of gastrectomy*. *Obes Surg*, 1993. **1**.
63. Regan, J. P., et al., Early experience with two-stage laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass as an alternative in the super-super obese patient. *Obes Surg*, 2003. **13**(6): p. 861-4.
64. Aghajani, E., et al., The mesenteric defects in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: 5 years follow-up of non-closure versus closure using the stapler technique. *Surg Endosc*, 2017. **31**(9): p. 3743-3748.
65. Alexandrou, A., et al., What is the actual fate of super-morbid-obese patients who undergo laparoscopic sleeve gastrectomy as the first step of a two-stage weight-reduction operative strategy? *Obes Surg*, 2012. **22**(10): p. 1623-8.

66. Brethauer, S. A., et al., Systematic review on reoperative bariatric surgery: American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Revision Task Force. *Surg Obes Relat Dis*, 2014. **10**(5): p. 952-72.
67. Zhang, Y., J. Wang, and X. Sun, Laparoscopic sleeve gastrectomy versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity and related comorbidities: a meta-analysis of 21 studies. *Obes Surg*, 2015. **25**.
68. Salminen, P., et al., Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss at 5 Years Among Patients With Morbid Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018. **319**(3): p. 241-254.
69. Koliaki, C., S. Liatis, and C. Roux, The role of bariatric surgery to treat diabetes: current challenges and perspectives. *BMC Endocr Disord*, 2017. **17**.
70. Aminian, A., S. A. Brethauer, and A. Andalib, Individualized metabolic surgery score: procedure selection based on diabetes severity. *Ann Surg*, 2017. **266**.
71. Hofso, D., et al., Gastric bypass versus sleeve gastrectomy in patients with type 2 diabetes (Oseberg): a single-centre, triple-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019. **7**(12): p. 912-924.
72. Aminian, A., et al., *How safe is metabolic/diabetes surgery?* *Diabetes Obes Metab*, 2015. **17**(2): p. 198-201.
73. Cesana, G., S. Cioffi, and R. Giorg, Proximal leakage after laparoscopic sleeve gastrectomy: an analysis of preoperative and operative predictors on 1738 consecutive procedures. *Obes Surg*, 2018. **28**.
74. Gagner, M., C. Hutchinson, and R. Rosenthal, *Fifth International Consensus Conference: current status of sleeve gastrectomy*. *Surg Obes Relat Dis*, 2016. **12**.
75. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery, C., et al., *Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(5): p. 445-54.
76. Rosenthal, R. J., et al., International Sleeve Gastrectomy Expert Panel Consensus Statement: best practice guidelines based on experience of >12,000 cases. *Surg Obes Relat Dis*, 2012. **8**(1): p. 8-19.
77. Wolnerhanssen, B. and R. Peterli, *State of the art: sleeve gastrectomy*. *Dig Surg*, 2014. **31**(1): p. 40-7.
78. Dapri, G., G. B. Cadiere, and J. Himpens, Laparoscopic seromyotomy for long stenosis after sleeve gastrectomy with or without duodenal switch. *Obes Surg*, 2009. **19**(4): p. 495-9.
79. Kroll, D., et al., Wernicke Encephalopathy: a Future Problem Even After Sleeve Gastrectomy? A Systematic Literature Review. *Obes Surg*, 2016. **26**(1): p. 205-12.
80. Ogra, R. and G. P. Kini, Evolving endoscopic management options for symptomatic stenosis post-laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity: experience at a large bariatric surgery unit in New Zealand. *Obes Surg*, 2015. **25**(2): p. 242-8.
81. Winegar, D. A., et al., Venous thromboembolism after bariatric surgery performed by Bariatric Surgery Center of Excellence Participants: analysis of the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surg Obes Relat Dis*, 2011. **7**(2): p. 181-8.

82. Finks, J. F., et al., Predicting risk for venous thromboembolism with bariatric surgery: results from the Michigan Bariatric Surgery Collaborative. *Ann Surg*, 2012. **255**(6): p. 1100-4.
83. Stroh, C., et al., Results of More Than 11,800 Sleeve Gastrectomies: Data Analysis of the German Bariatric Surgery Registry. *Ann Surg*, 2016. **263**(5): p. 949-55.
84. Aminian, A., et al., Who Should Get Extended Thromboprophylaxis After Bariatric Surgery?: A Risk Assessment Tool to Guide Indications for Post-discharge Pharmacoprophylaxis. *Ann Surg*, 2017. **265**(1): p. 143-150.
85. Birkmeyer, N. J., et al., Comparative effectiveness of unfractionated and low-molecular-weight heparin for prevention of venous thromboembolism following bariatric surgery. *Arch Surg*, 2012. **147**(11): p. 994-8.
86. Gould, M. K., et al., Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012. **141**(2 Suppl): p. e227S-e277S.
87. Mechanick, J. I., et al., Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis*, 2013. **9**(2): p. 159-91.
88. Eriksson, B. I., et al., Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*, 2008. **358**(26): p. 2765-75.
89. Lassen, M. R., et al., Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*, 2008. **358**(26): p. 2776-86.
90. Turpie, A. G., et al., Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*, 2009. **373**(9676): p. 1673-80.
91. Martin, K., et al., Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*, 2016. **14**(6): p. 1308-13.
92. Stenard, F. and A. Iannelli, *Laparoscopic sleeve gastrectomy and gastroesophageal reflux*. *World J Gastroenterol*, 2015. **21**.
93. Coupaye, M., et al., Gastroesophageal Reflux After Sleeve Gastrectomy: a Prospective Mechanistic Study. *Obes Surg*, 2018. **28**(3): p. 838-845.
94. Reynolds, J. L., et al., Intraoperative assessment of the effects of laparoscopic sleeve gastrectomy on the distensibility of the lower esophageal sphincter using impedance planimetry. *Surg Endosc*, 2016. **30**(11): p. 4904-4909.
95. van Rijn, S., et al., Effect of Vagus Nerve Integrity on Short and Long-Term Efficacy of Antireflux Surgery. *Am J Gastroenterol*, 2016. **111**(4): p. 508-15.
96. DuPree, C. E., et al., Laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with preexisting gastroesophageal reflux disease: a national analysis. *JAMA Surg*, 2014. **149**(4): p. 328-34.
97. Rebecchi, F., et al., Gastroesophageal reflux disease and laparoscopic sleeve gastrectomy: a physiopathologic evaluation. *Ann Surg*, 2014. **260**(5): p. 909-14; discussion 914-5.

98. Genco, A., E. Soricelli, and G. Casella, Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus after laparoscopic sleeve gastrectomy: a possible, underestimated long-term complication. *Surg Obes Relat Dis*, 2017. **13**.
99. Arman, G. A., et al., Long-term (11+years) outcomes in weight, patient satisfaction, comorbidities, and gastroesophageal reflux treatment after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*, 2016. **12**(10): p. 1778-1786.
100. Boza, C., et al., Long-term outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy as a primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis*, 2014. **10**(6): p. 1129-33.
101. Gagner, M., Is sleeve gastrectomy always an absolute contraindication in patients with Barrett's? *Obes Surg*, 2016. **26**.
102. Yeung, K. T. D., et al., Does Sleeve Gastrectomy Expose the Distal Esophagus to Severe Reflux?: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*, 2020. **271**(2): p. 257-265.
103. Prachand, V. N. and J. C. Alverdy, Gastroesophageal reflux disease and severe obesity: fundoplication or bariatric surgery? *World J Gastroenterol*, 2010. **16**.
104. De Luca, M., et al., Indications for Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases: Position Statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg*, 2016. **26**(8): p. 1659-96.
105. Katz, P. O., L. B. Gerson, and M. F. Vela, *Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease*. *Am J Gastroenterol*, 2013. **108**(3): p. 308-28; quiz 329.
106. Stefanidis, D., W. W. Hope, and G. P. Kohn, *Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease*. *Surg Endosc*, 2010. **24**.
107. Kroll, D., et al., Tailored access to the hepatobiliary system in post-bariatric patients: a tertiary care bariatric center experience. *Surg Endosc*, 2020.
108. Kowalewski, P. K., et al., Long-Term Outcomes of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy-a Single-Center, Retrospective Study. *Obes Surg*, 2018. **28**(1): p. 130-134.
109. Felsenreich, D. M., et al., *Update: 10 Years of Sleeve Gastrectomy-the First 103 Patients*. *Obes Surg*, 2018. **28**(11): p. 3586-3594.
110. Rebibo, L., et al., Repeat sleeve gastrectomy: optimization of outcomes by modifying the indications and technique. *Surg Obes Relat Dis*, 2018. **14**(4): p. 490-497.
111. Biertho, L., et al., Second-stage duodenal switch for sleeve gastrectomy failure: A matched controlled trial. *Surg Obes Relat Dis*, 2018. **14**(10): p. 1570-1579.
112. Poghosyan, T., et al., Conversion of Sleeve Gastrectomy to One Anastomosis Gastric Bypass for Weight Loss Failure. *Obes Surg*, 2019. **29**(8): p. 2436-2441.
113. Dijkhorst, P. J., et al., Failed Sleeve Gastrectomy: Single Anastomosis Duodenoileal Bypass or Roux-en-Y Gastric Bypass? A Multicenter Cohort Study. *Obes Surg*, 2018. **28**(12): p. 3834-3842.
114. Malinka, T., et al., Three-Year Outcomes of Revisional Laparoscopic Gastric Bypass after Failed Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Case-Matched Analysis. *Obes Surg*, 2017. **27**(9): p. 2324-2330.
115. Landreneau, J. P., et al., *Conversion of Sleeve Gastrectomy to Roux-en-Y Gastric Bypass*. *Obes Surg*, 2018. **28**(12): p. 3843-3850.

116. Patel, S., S. Szomstein, and R. J. Rosenthal, Reasons and outcomes of reoperative bariatric surgery for failed and complicated procedures (excluding adjustable gastric banding). *Obes Surg*, 2011. **21**(8): p. 1209-19.
117. Arterburn, D., et al., Predicting 90-day mortality after bariatric surgery: an independent, external validation of the OS-MRS prognostic risk score. *Surg Obes Relat Dis*, 2014. **10**(5): p. 774-9.
118. Cottam, D., et al., Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity. *Surg Endosc*, 2006. **20**(6): p. 859-63.
119. Mognol, P., D. Chosidow, and J. P. Marmuse, Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial bariatric operation for high-risk patients: initial results in 10 patients. *Obes Surg*, 2005. **15**(7): p. 1030-3.
120. DeMaria, E. J., et al., Validation of the obesity surgery mortality risk score in a multicenter study proves it stratifies mortality risk in patients undergoing gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg*, 2007. **246**(4): p. 578-82; discussion 583-4.
121. DeMaria, E. J., et al., Baseline data from American Society for Metabolic and Bariatric Surgery-designated Bariatric Surgery Centers of Excellence using the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surg Obes Relat Dis*, 2010. **6**(4): p. 347-55.
122. Buchwald, H., et al., Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery*, 2007. **142**(4): p. 621-32; discussion 632-5.
123. Borbely, Y., et al., Perioperative outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy for high-risk patients. *Surg Obes Relat Dis*, 2017. **13**(2): p. 155-160.
124. Aminian, A., et al., Is Laparoscopic Bariatric Surgery a Safe Option in Extremely High-Risk Morbidly Obese Patients? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2015. **25**(9): p. 707-11.
125. Magee, C. J., et al., Laparoscopic sleeve gastrectomy for high-risk patients: weight loss and comorbidity improvement--short-term results. *Obes Surg*, 2011. **21**(5): p. 547-50.
126. Livingston, E. H., *Complications of bariatric surgery*. *Surg Clin North Am*, 2005. **85**(4): p. 853-68, vii.
127. Surve, A., et al., Does the future of laparoscopic sleeve gastrectomy lie in the outpatient surgery center? A retrospective study of the safety of 3162 outpatient sleeve gastrectomies. *Surg Obes Relat Dis*, 2018. **14**(10): p. 1442-1447.
128. Carter, J. T., et al., Routine upper GI series after gastric bypass does not reliably identify anastomotic leaks or predict stricture formation. *Surg Endosc*, 2007. **21**(12): p. 2172-7.
129. Gonzalez, R., et al., Diagnosis and contemporary management of anastomotic leaks after gastric bypass for obesity. *J Am Coll Surg*, 2007. **204**(1): p. 47-55.
130. Singh, P. P., et al., Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg*, 2014. **101**(4): p. 339-46.
131. Albanopoulos, K., et al., C-reactive protein, white blood cells, and neutrophils as early predictors of postoperative complications in patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Endosc*, 2013. **27**(3): p. 864-71.

132. Csendes, A., et al., Inflammatory response measured by body temperature, C-reactive protein and white blood cell count 1, 3, and 5 days after laparotomic or laparoscopic gastric bypass surgery. *Obes Surg*, 2009. **19**(7): p. 890-3.
133. Munoz, J. L., et al., C-Reactive Protein and Procalcitonin as Early Markers of Septic Complications after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Morbidly Obese Patients Within an Enhanced Recovery After Surgery Program. *J Am Coll Surg*, 2016. **222**(5): p. 831-7.
134. Warschkow, R., et al., C-reactive protein 2 days after laparoscopic gastric bypass surgery reliably indicates leaks and moderately predicts morbidity. *J Gastrointest Surg*, 2012. **16**(6): p. 1128-35.
135. Williams, M. R., et al., Predictive Value of C-Reactive Protein for Complications Post-Laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*, 2017. **27**(3): p. 709-715.
136. Ruiz-Tovar, J., et al., C-reactive protein, fibrinogen, and procalcitonin levels as early markers of staple line leak after laparoscopic sleeve gastrectomy in morbidly obese patients within an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program. *Surg Endosc*, 2017. **31**(12): p. 5283-5288.
137. Kroll, D., et al., C-Reactive Protein on Postoperative Day 1: a Predictor of Early Intra-abdominal Infections After Bariatric Surgery. *Obes Surg*, 2018. **28**(9): p. 2760-2766.
138. Stein, P. D., A. Beemath, and R. E. Olson, *Obesity as a risk factor in venous thromboembolism*. *Am J Med*, 2005. **118**(9): p. 978-80.
139. Hamad, G. G. and D. Bergqvist, Venous thromboembolism in bariatric surgery patients: an update of risk and prevention. *Surg Obes Relat Dis*, 2007. **3**(1): p. 97-102.
140. Jamal, M. H., et al., Thromboembolic events in bariatric surgery: a large multi-institutional referral center experience. *Surg Endosc*, 2015. **29**(2): p. 376-80.
141. Bertaggia Calderara, D., et al., Hyper-coagulability in obese patients accurately identified by combinations of global coagulation assay parameters. *Thromb Res*, 2020. **187**: p. 91-102.
142. Ikesaka, R., et al., Efficacy and safety of weight-adjusted heparin prophylaxis for the prevention of acute venous thromboembolism among obese patients undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*, 2014. **133**(4): p. 682-7.
143. Bartlett, M. A., K. F. Mauck, and P. R. Daniels, *Prevention of venous thromboembolism in patients undergoing bariatric surgery*. *Vasc Health Risk Manag*, 2015. **11**: p. 461-77.
144. Kalfarentzos, F., et al., Prophylaxis of venous thromboembolism using two different doses of low-molecular-weight heparin (nadroparin) in bariatric surgery: a prospective randomized trial. *Obes Surg*, 2001. **11**(6): p. 670-6.
145. Scholten, D. J., R. M. Hoedema, and S. E. Scholten, A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg*, 2002. **12**(1): p. 19-24.
146. Kubitz, D., et al., Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 2007. **47**(2): p. 218-26.

147. Kroll, D., et al., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban in obese patients prior to and after bariatric surgery. *Br J Clin Pharmacol*, 2017. **83**(7): p. 1466-1475.
148. Kroll, D., et al., The effect of bariatric surgery on the direct oral anticoagulant rivaroxaban: the extension study. *Surg Obes Relat Dis*, 2018. **14**(12): p. 1890-1896.
149. Moore, K. T. and D. Kroll, Influences of Obesity and Bariatric Surgery on the Clinical and Pharmacologic Profile of Rivaroxaban. *Am J Med*, 2017. **130**(9): p. 1024-1032.
150. Mahlmann, A., S. Gehrisch, and J. Beyer-Westendorf, Pharmacokinetics of rivaroxaban after bariatric surgery: a case report. *J Thromb Thrombolysis*, 2013. **36**(4): p. 533-5.
151. Rottenstreich, A., et al., The effect of bariatric surgery on direct-acting oral anticoagulant drug levels. *Thromb Res*, 2018. **163**: p. 190-195.
152. Kroll, D., L. Alberio, and G. Stirnimann, Reply to: The effect of bariatric surgery on direct-acting oral anticoagulant drug levels. *Thromb Res*, 2018. **164**: p. 15-16.
153. Li, J., D. Lai, and D. Wu, Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Laparoscopic Sleeve Gastrectomy to Treat Morbid Obesity-Related Comorbidities: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*, 2016. **26**(2): p. 429-42.
154. Shoar, S. and A. A. Saber, Long-term and midterm outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Surg Obes Relat Dis*, 2017. **13**(2): p. 170-180.
155. Yu, J., et al., The long-term effects of bariatric surgery for type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized evidence. *Obes Surg*, 2015. **25**(1): p. 143-58.
156. Borbely, Y., et al., De novo gastroesophageal reflux disease after sleeve gastrectomy: role of preoperative silent reflux. *Surg Endosc*, 2019. **33**(3): p. 789-793.
157. Soricelli, E., et al., Lack of correlation between gastroesophageal reflux disease symptoms and esophageal lesions after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*, 2018. **14**(6): p. 751-756.
158. Anaparthi, R., et al., Association between length of Barrett's esophagus and risk of high-grade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. **11**(11): p. 1430-6.
159. Chandrasekar, V. T., et al., Significantly lower annual rates of neoplastic progression in short- compared to long-segment non-dysplastic Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*, 2019. **51**(7): p. 665-672.
160. Kavanagh, R., et al., Optimizing bariatric surgery outcomes: a novel preoperative protocol in a bariatric population with gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*, 2020. **34**(4): p. 1812-1818.
161. Borbely, Y., et al., Electrical stimulation of the lower esophageal sphincter to address gastroesophageal reflux disease after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*, 2018. **14**(5): p. 611-615.
162. Gyawali, C. P., et al., *Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus*. *Gut*, 2018. **67**(7): p. 1351-1362.

163. McGlone, E. R., et al., Antral resection versus antral preservation during laparoscopic sleeve gastrectomy for severe obesity: Systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*, 2018. **14**(6): p. 857-864.
164. Muller, M., et al., Mental Illness Has a Negative Impact on Weight Loss in Bariatric Patients: a 4-Year Follow-up. *J Gastrointest Surg*, 2019. **23**(2): p. 232-238.
165. Kichler, K., et al., Reoperative surgery for nonresponders and complicated sleeve gastrectomy operations in patients with severe obesity. An international expert panel consensus statement to define best practice guidelines. *Surg Obes Relat Dis*, 2019. **15**(2): p. 173-186.
166. Mahawar, K. K., et al., Revisional Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: a Systematic Review of Comparative Outcomes with Respective Primary Procedures. *Obes Surg*, 2015. **25**(7): p. 1271-80.
167. Cheung, D., et al., Revisional bariatric surgery following failed primary laparoscopic sleeve gastrectomy: a systematic review. *Obes Surg*, 2014. **24**(10): p. 1757-63.

7. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Johann Pratschke, Direktor der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die Förderung und Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Weiterbildung und der Erlaubnis, die vorliegende Arbeit durchzuführen.

Danken möchte ich vor allem Herrn Prof. Dr. med. Daniel Candinas, Vizerektor Forschung und Geschäftsführender Klinikdirektor der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital in Bern, für die langjährige Förderung meiner chirurgischen und wissenschaftlichen Laufbahn und das fortbestehende freundschaftliche Verhältnis.

Mein tiefster Dank gilt meinem akademischen Lehrer, Herrn Dr. med. Guido Stirnimann, ohne dessen uneingeschränkte Förderung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Sein bunter Ideenreichtum, seine Anregungen und konstruktiven Kritiken, verbunden mit pragmatischen Lösungsansätzen, haben maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Ganz besonders danke ich meinen Kollegen, Mentoren und Freunden Dr. med. Philipp Nett und Yves Borbèly, die mich bei der Mehrzahl der Forschungsprojekte kooperativ begleitet und mich mit ihren Ideen und Vorschlägen stets inspirierend unterstützt haben. Danken möchte auch meinem ersten Walliser Mentor, Dr. med. Stefan Ritz, der in den ersten klinischen Jahren der beruflichen Tätigkeit mein Interesse an einer chirurgisch-akademischen Laufbahn maßgeblich geweckt hat.

Weiterhin danken möchte ich allen derzeitigen und ehemaligen sowohl chirurgischen als auch fächerübergreifenden Kollegen/innen für die konstruktive und interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Der wichtigste Dank gebührt meiner Partnerin Kathrin und meinen beiden Kindern Emil und Pablo, die durch ihre Entbehrungen, Geduld und unermüdliche Unterstützung sowie Motivation diese Arbeit erst möglich gemacht haben.

Mein herzlicher Dank gilt besonders meinem verstorbenen Vater, meiner Mutter und meiner Schwester Maren, die mich auf meinem bisherigen Weg stets begleitet und uneingeschränkt unterstützt haben. Des Weiteren habe ich beim Anfertigen dieser Arbeit an meine Großmutter Gertrud Hahn gedacht, die mich bereits in Kindheitstagen für eine medizinische Karriere begeistert hat.

8. ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen/Wissenschaftlern und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité-Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

28.05.2020

Datum

Dr. med. Dino Kröll